Machine Translated by Google

World Health Organization

WHO/RNA/UDKAST/22. DECEMBER 2020

KUN ENGELSK

Evaluering af kvaliteten, sikkerheden og effekten af RNA-baserede profylaktiske vacciner mod infektionssygdomme: regulatorisk overvejelser

NOTE:

Dette dokument er udarbejdet med det formål at invitere til kommentarer og forslag til de forslag, der er indeholdt deri, som derefter vil blive behandlet af Ekspertudvalget for Biologisk Standardisering (ECBS). Offentliggørelsen af dette tidlige udkast har til formål at give information om det foreslåede dokument - *Evaluering af kvaliteten, sikkerheden og effektiviteten af RNA-baserede profylaktiske vacciner mod infektionssygdomme: lovgivningsmæssige overvejelser* - til et bredt publikum og at forbedre gennemsigtigheden i høringsprocessen.

Teksten i sin nuværende form repræsenterer ikke nødvendigvis en aftalt formulering fra ekspertudvalget . Skriftlige kommentarer med forslag til ændringer af denne tekst SKAL være modtaget **senest den 31.-** 18. **januar 2021** i den kommentarformular, der er tilgængelig separat, og skal stiles til Verdenssundhedsorganisationen , 1211 Genève 27, Schweiz, att.: Department of Health Products Policy and Standards. Kommentarer kan også indsendes elektronisk til den ansvarlige embedsmand: **Dr. Tiequn Zhou på e-mail: zhout@who.int.**

Resultatet af ekspertudvalgets drøftelser vil blive offentliggjort i WHO's tekniske rapportserie. Den endelige formulering af dokumentet vil blive redigeret, så den er i overensstemmelse med "WHO's stilvejledning, anden udgave" (KMS/WHP/13.1).

© Verdenssundhedsorganisationen 2020

Alle rettigheder forbeholdes. Publikationer fra Verdenssundhedsorganisationen kan fås fra WHO Press, Verdenssundhedsorganisationen , Avenue Appia 20, 1211 Genève 27, Schweiz (tlf.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Anmodninger om tilladelse til at reproducere eller oversætte WHO-publikationer – uanset om de er til salg eller ej

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 ikke-kommerciel distribution – skal adresseres til WHO Press på ovenstående adresse (fax: +41 22 791 4806; e-mail: 2
permissions@who.int).

3 De anvendte betegnelser og præsentationen af materialet i denne publikation indebærer ikke udtryk for nogen mening
4 overhovedet fra Verdenssundhedsorganisationens side vedrørende den juridiske status for et land, territorium, by eller område eller dets
5 myndigheder, eller vedrørende afgrænsningen af dets grænser eller grænser. Stiplede linjer på kort repræsenterer omtrentlige
grænselinjer 6 , som der muligvis endnu ikke er fuld enighed om.

7

8 Nævnelsen af specifikke virksomheder eller bestemte producenters produkter indebærer ikke, at de er godkendt eller anbefalet 9 af
Verdenssundhedsorganisationen frem for andre af lignende art, som ikke er nævnt. Med undtagelse af fejl og udeladelser 10 er
navnene på proprietære produkter markeret med store begyndelsesbogstaver.

11

12 Verdenssundhedsorganisationen har taget alle rimelige forholdsregler for at verificere oplysningerne i denne 13 publikation. Det
offentliggjorte materiale distribueres dog uden nogen form for garanti, hverken udtrykkelig eller underforstået. 14 Ansvaret for fortolkningen
og brugen af materialet ligger hos læseren. Verdenssundhedsorganisationen 15 er under ingen omstændigheder ansvarlig for skader, der
opstår som følge af brugen af det.

16

17 De navngivne forfattere [eller redaktører alt efter hvad der er relevant] er alene ansvarlige for de synspunkter, der udtrykkes i denne publikation.

18

19

Dokumenter om regulatoriske overvejelser udgivet af WHO er beregnet til at være af videnskabelig og rådgivende karakter. Hvert af de følgende afsnit udgør regulatoriske overvejelser for nationale regulerende myndigheder (NRA'er) og for producenter af biologiske produkter.

20

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

Indhold

1. Indledning

2. Baggrund

3. Formål og omfang

4. Terminologi

5. Generelle overvejelser

6. Kvalitetsproblemer

7. Ikke-kliniske problemer

8. Kliniske problemer

Forfattere og taksigelser

referencer

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 1. Introduktion

2

3 Mens de immunstimulerende virkninger af RNA har været kendt i næsten 60 år (1), har
Muligheden for at bruge direkte in vivo-administration af in vitro-transkriberet (IVT) messenger-RNA 5
(mRNA) som et middel til at introducere gener, der udtrykker proteiner (inklusive antigener),
blev 6 demonstreret i 1990 efter direkte injektion af "nøgne" nukleinsyrer (2, 3). Efterfølgende 7
forbedringer for at stabilisere mRNA for at øge muligheden for at fremstille RNA-baserede produkter
8 og at mindske RNA-associerede inflammatoriske reaktioner har ført til betydelige fremskridt i 9
udviklingen af mRNA-baserede vacciner og terapeutiske midler (4). Trods manglen på licenserede 10
mRNA-baserede produkter, hverken terapeutiske eller profylaktiske, er der pr. november 2020 flere
11 grunde, der har bragt den mRNA-baserede platformteknologi i forgrunden som en potentiel
vaccineteknologi . Blandt disse er: den hurtige hastighed, hvormed mRNA-baseret kandidat
13 vacciner kan konstrueres og fremstilles, og behovet for hurtigt at udvikle vacciner 14 mod nye patogener, såsom nye
influenzavirusstammer, Zika-virus og 15 senest SARS-CoV-2, den forårsagende agens for COVID-19. Det skal bemærkes,
at flere nationale tilsynsmyndigheder (NRA) den 16. december 2020 har givet eller snart overvejer at give enten
nødtilladelse eller fuld markedsføringstilladelse til 18 mRNA-baserede COVID-19-vacciner .

19

20 Selvom der er nyere publikationer, der har diskuteret nogle af de sikkerheds-, produktions- og
regulatoriske problemstillinger, der er forbundet med denne nye teknologi (5-9), er der pr. december
2020 ingen formel regulatorisk vejledning specifikt for mRNA-baserede vacciner. Den hastighed,
hvormed kliniske forsøg skrider frem for COVID-19-kandidatvacciner, og potentialet for global
Brugen har skabt et presserende behov for, at Verdenssundhedsorganisationen (WHO) tager højde
for relevante karakteristika for evaluering af kvaliteten, sikkerheden og effektiviteten af mRNA-baserede
produkter til profylaktisk brug mod infektionssygdomme. Det er værd at bemærke, at mRNA's iboende
immunologiske og strukturelle egenskaber, behovet for formulering for stabilitet og effektiv levering og den
nye fremstillingsproces alle skal tages i betragtning ved evaluering af kvaliteten, sikkerheden og
effektiviteten af mRNA-baserede vacciner. Da detaljerede oplysninger om metoderne til produktion
og kontrol af sikre, effektive mRNA-baserede vacciner endnu ikke er standardiserede, og for
kandidatvacciner forbliver visse detaljer beskyttet og dermed ikke offentligt tilgængelige, er det ikke muligt
at fastsætte specifikke internationale retningslinjer på nuværende tidspunkt. De detaljerede produktions-
og kontrolprocedurer samt eventuelle væsentlige ændringer i dem, der kan påvirke kvaliteten,
sikkerheden og effektiviteten af mRNA-vacciner, bør drøftes med og godkendes af NRA. Ikke desto mindre
De vigtigste principper , der er beskrevet i dette dokument, gælder generelt for klassen af mRNA-vacciner .
For mRNA-baserede vacciner, der er målrettet mod sygdomme, for hvilke der findes eksisterende vacciner
og tilsvarende retningslinjer, kan det være hensigtsmæssigt at overveje del A fra disse retningslinjer
og del B og C fra de eksisterende vaccine-/sygdomsspecifikke retningslinjer i kombination .

39

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 WHO's ekspertkomité for biologisk standardisering drøftede disse spørgsmål på sit møde 2 i august 2020 og støttede udviklingen af et dokument om regulatoriske overvejelser for 3 evaluering af mRNA-vacciner, som kunne opdateres, efterhånden som flere videnskabelige og kliniske data 4 blev tilgængelige (10).

5

6 Dette dokument indeholder information og regulatoriske overvejelser om centrale aspekter af 7 fremstilling og kvalitetskontrol, ikke-klinisk og klinisk evaluering af profylaktiske mRNA- 8 baserede vacciner. I lyset af den nuværende COVID-19-pandemi og den tilsvarende mRNA- 9 vaccineudvikling mod COVID-19 forventes det, at dette dokument giver særlige 10 overvejelser for denne klasse af vacciner så hurtigt som muligt. Det skal dog bemærkes, at 11 der stadig er videnhuller i den videnskabelige forståelse af patogenesen af COVID-19 12 og hvilken immunogenicitet der er nødvendig for en vellykket COVID-19-vaccine. Disse videnhuller

13 behandles gennem løbende forskning og udvikling. Dette dokument er udviklet i lyset af den tilgængelige viden til dato og skal opdateres, efterhånden som nye data bliver tilgængelige i fremtiden. Da dette er et meget dynamisk felt, både med hensyn til teknologier og design af kliniske forsøg, bør dette dokument læses i sammenhæng med andre relevante, nylige retningslinjer , herunder sygdomsspecifikke retningslinjer, hvis tilgængelige.

18

19 **2. Baggrund**

20

21 For de mRNA-baserede vacciner, der er mest avancerede i klinikken, er fremstillingen af RNA 22 enzymatisk snarere end cellebaseret, hvilket bruges til de fleste andre biologiske lægemidler (1, 3). Enten 23 begynder med DNA-plasmider, som dyrkes i bakterier, svarende til hvordan biologiske stoffer som plasmid- 24 DNA-vacciner produceres, eller med et lineært DNA-molekyle produceret via polymerasekædereaktionen (PCR). Uanset om fremstillingen af RNA'et starter fra et plasmid-DNA konverteret til et 26 lineært molekyle eller en ellers allerede lineær DNA-sekvens, forekommer mRNA-produktionen in 27 vitro ved hjælp af en DNA-afhængig RNA-polymerase, der transkriberer DNA-skabelonen til et 28 mRNA-molekyle. mRNA-sekvensen består af de sædvanlige elementer i cellulært mRNA, såsom 29 5'- og 3'-utranslaterede regioner (UTR'er), der regulerer mRNA-translationen, en 5'-kappe og en 3' 30 poly(A)-hale. Derudover har nogle mRNA-baserede produkter, med det formål at stabilisere mRNA'et, optimere for kodoner, der foretrækkes til ekspression hos mennesker, og reducere RNA'ets inflammatoriske natur in vivo, 32 inkluderet modificerede nukleosider, f.eks. pseudouridin (4, 11-14).

33 Blandt de mest klinisk avancerede mRNA-vacciner er dem, der bruger modificerede nukleosider, der 34 er naturligt forekommende (3, 16).

35

36 Relevant for regulatoriske overvejelser om sikkerheden og effekten af mRNA-baserede vacciner er 37 de strukturer, som RNA antager. I modsætning til DNA, som normalt er i form af en dobbeltstrenget 38 dobbelthelix, er det meste RNA enkeltstrenget; baseret på dets sekvens danner et RNA dog en 39 kompleks struktur med dele af korte dobbeltstrengede strækninger med forskellige enkeltstrengede

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 går i løkker imellem. Dette er relevant, fordi ægte dobbeltstrenget RNA, en form, der tages af 2 genomet af nogle RNA-vira, inducerer celler til at producere interferon, hvilket udløser immunreaktivitet, 3 hvilket er en medfødt reaktion på virusinfektion. Cellulært mRNA inducerer dog ikke en sådan 4 effekt på trods af delvise dobbeltstrengede segmenter. Hvorvidt mRNA-kandidatvacciner evt. 5 opfører sig mere som viralt RNA eller som cellulært RNA in vivo, er et emne, der skal behandles i vaccinedesignet , ikke-kliniske studier og kliniske forsøg.

7

8 RNA-baserede produkter kan antage forskellige former. De mest avancerede kliniske kandidatvacciner 9 har form af mRNA, der koder for målantigenet (3, 15, 16). Imidlertid er mRNA (og RNA generelt) udsat for nedbrydning af nukleaser. Derfor er de mest avancerede mRNA-kandidatvacciner 11 formuleret i lipidnanopartikler (LNP), hvilket fremmer stabilitet og levering (3, 15, 16).

12 Andre stabiliserings- og leveringssystemer vil sandsynligvis blive udviklet i fremtiden.

13

14 Nogle kandidatprodukter indeholder de komponenter, der er nødvendige for at tillade mRNA-vaccinen at være selvamplificerende (selvamplificerende mRNA eller samRNA) (7, 17). Disse produkter inkluderer gensekvenserne for replikaseproteiner ud over målantigenet. Således kan mRNA'et 17 replikeres in vivo, hvilket fører til højere ekspression af målantigenet. Nuværende samRNA'er formuleres også i LNP'er (17) .

19

20 samRNA'er kan sammenlignes med og kontrasteres med virale replikoner, som er pakket i virale 21 strukturelle proteiner, hvorimod samRNA'er er pakket i LNP'er eller andre formuleringer. Dette 22 betyder, at de celler in vivo, der optager samRNA'er og virale replikoner, sandsynligvis adskiller sig, fordi 23 samRNA'er trænger ind i cellerne via formuleringen til levering, hvorimod virale replikoner trænger ind i cellerne via 24 den virale receptor (3). Endelig kan disse RNA-baserede produkter kontrasteres med viralvektorerede 25 vacciner og levende virale vacciner (af RNA-vira) ved manglen på gener, der koder for de strukturelle 26 proteiner i den virus, der anvendes som vektor eller levende vaccine. Der er således et spektrum af 27 produkter, der kan synes ens, og forskellene kan virke subtile, men når man ikke kun overvejer strukturen og kodningssekvenserne for det indeholdte RNA, men også fremstillingsmetoderne og leveringssystemet, hvori RNA'et er pakket eller indkapslet, kan man skelne, hvilken kategori produktet passer ind i. Det forventes, at fremtidige produkter vil udviske disse 31 sondringer yderligere, så omfanget af dette dokument er begrænset på nuværende tidspunkt.

32 **3. Formål og anvendelsesområde**

33

34 Dette dokument introducerer emner om kvalitet, sikkerhed og effektivitet, der er relevante for evaluering af mRNA 35 profylaktiske vacciner mod infektionssygdomme. Da mRNA-vacciner er nye 36 og forskellige fra andre typer vacciner, selv andre nukleinsyrevacciner (f.eks. plasmid-DNA 37 vacciner), gives der desuden en kort introduktion til mRNA-specifikke vaccineemner, hvor det anses for nyttigt 38. Selvom ikke alle disse emner typisk behøver at blive inkluderet i et vejledningsdokument 39 , på grund af mRNA-vaccinernes nyhedsværdi og deres fremstillingsproces, er en mere

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

Der er anvendt en omfattende tilgang i forbindelse med udarbejdelsen af dette dokument for at sikre, at alle relevante aspekter kan tages i betragtning af tilsynsmyndigheder ved evaluering og producenter ved udvikling af denne type produkt.

Dette dokuments omfang er begrænset til mRNA og samRNA, pakket i LNP, til in vivo levering af de kodende sekvenser af et målantigen, der er relevant for en infektionssygdom, der skal forebygges. Det er anerkendt, at mRNA eller samRNA i andre formuleringer end LNP også er under udvikling, og dele af dette dokument kan også gælde for disse produkter.

Replikerende stoffer, virale vektorer og RNA-replikoner (pakket i virale proteiner eller kodet af plasmid-DNA) er uden for dette dokuments anvendelsesområde. mRNA og samRNA til terapeutiske formål er også uden for dette dokuments anvendelsesområde, selvom nogle aspekter diskuteres i afsnit 6 (Kvalitet) kan gælde, da fremstillingen af mRNA-baserede terapeutiske produkter kan være lig de beskrevne. Da de ikke-kliniske og kliniske problemstillinger vil være baseret på den terapeutiske indikation for sådanne produkter, er det imidlertid ikke muligt at inkludere regulatoriske overvejelser for alle sådanne produkter i dette dokument; derfor er omfanget begrænset til vacciner, der skal forebygge infektionssygdomme.

Det skal bemærkes, at mRNA-produkter er under udvikling, der udtrykker genproduktet for et monoklonalt antistof snarere end et målantigen. Selvom disse også kan være under udvikling til profylakse mod infektionssygdomme, anses de for at være uden for dette dokuments anvendelsesområde. Nogle aspekter, der diskuteres i afsnit 6 (Kvalitet), kan gælde for fremstillingen af disse produkter, da den kan ligne dem, der er beskrevet.

Dette dokument bør læses i sammenhæng med andre relevante WHO-retningslinjer, såsom dem om følgende emner:

- Retningslinjer for ikke-klinisk evaluering af vacciner (18)
- Retningslinjer for ikke-klinisk evaluering af vaccineadjuvanser og adjuvansbehandling Vacciner (19)
- Retningslinjer for klinisk evaluering af vacciner: regulatoriske forventninger (20)
- WHO's gode fremstillingspraksis for farmaceutiske produkter: hovedprincipper (21)
- WHO's gode fremstillingspraksis for biologiske produkter (22)
- Retningslinjer for god klinisk praksis (GCP) for forsøg med farmaceutiske produkter (23)
- Retningslinjer for overførbare spongiforme encefalopatier i forbindelse med biologiske og Farmaceutiske produkter (24)
- Retningslinje for stabilitetsevaluering af vacciner (25)
- Modelvejledning til opbevaring og transport af tids- og temperaturfølsomme materialer farmaceutiske produkter (26)
- Retningslinje for stabilitetsevaluering af vacciner til brug under udvidet kontrolleret temperaturforhold (27)

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

- Retningslinje om procedurer og datakrav for ændringer af godkendte vacciner (28)
- WHO's politikerklæring: politik for flerdosishætteglas (MDVP). Håndtering af flerdosisvaccine hætteglas efter åbning (29)

4. Terminologi

Definitionerne nedenfor gælder for de termer, der anvendes i dette dokument. Disse termer kan have forskellige betydninger i andre sammenhænge.

Adjuvanser: stoffer, der har til formål at forstærke relevant immunrespons og efterfølgende klinisk effekt af vaccinen.

Bulkstof: det oprensede mRNA før endelig formulering. Det fremstilles som en enkelt homogen produktionsbatch, opbevares i en eller flere beholdere, der er betegnet som sådan, og anvendes til fremstilling af den endelige doseringsform (endelig formuleret vaccine). I nogle tilfælde kan bulkstoffet formuleres (f.eks. indkapsles i LNP), men opbevares koncentreret i sammenligning med den endelige formulerede vaccine.

Kandidatvaccine: en vaccine, der i nationale bestemmelser betragtes som separat og adskilt fra andre kandidatvacciner og godkendte vacciner.

dsRNA (dobbeltstrenget RNA): dsRNA, der er fuldt dobbeltstrenget langs hele sin længde i stedet for i adskilte segmenter (såsom den sekundære struktur af mRNA), genereres som et biprodukt under *in vitro* -transkriptionsprocessen til fremstilling af mRNA-vacciner.
Nogle vira har genomer, der er lavet af dsRNA, og derfor har dsRNA evnen til at aktivere immun- /inflammatoriske reaktioner. Derfor er det en urenhed, der skal renses fra mRNA'et under fremstillingsprocessen, eller i det mindste skal mængden i produktet bestemmes.

Tilladelse til nødbrug: Nogle nationale tilsynsmyndigheder har en mekanisme til at tillade forsendelse og brug af en vaccine før dens formelle markedsføringstilladelse, hvilket kan bruges i nødsituationer , f.eks. med COVID-19-vacciner. Beslutningen om at tillade nødbrug af en vaccine er baseret på fordele/risiko-overvejelser i lyset af en igangværende epidemi/pandemi i stedet for rutinemæssig brug, som det ville blive overvejet ved fuld markedsføringstilladelse.

Endelig formuleret bulk: et mellemprodukt i fremstillingsprocessen for den endeligt formulerede vaccine, bestående af et homogent præparat af den endelige formulering af bulkstof og hjælpestoffer i den koncentration, der skal fyldes i primære beholdere.

Endelig formuleret vaccine: en færdig doseringsform (f.eks. frossen eller flydende suspension eller frysetørret kage), der indeholder en aktiv ingrediens, generelt men ikke nødvendigvis i forbindelse med

COMMENTS

Machine Translated by Google

med inaktive ingredienser (hjælpestoffer) eller adjuvanser. Også omtalt som "færdigt produkt" eller "lægemiddelprodukt" i andre dokumenter.

Endelig parti: en samling af forseglede slutbeholdere, der er homogene med hensyn til produktets sammensætning og undgåelse af kontaminering under påfyldning. Et endeligt parti skal derfor være fyldt fra en formuleret bulk i én kontinuerlig arbejdssession.

God fremstillingspraksis (GMP): et system, der sikrer, at produkter konsekvent produceres og kontrolleres i henhold til de kvalitetsstandarder, der er passende for deres tilsigtede anvendelse, og som krævet i markedsføringstilladelsen.

Immunogenicitet: en vaccines evne til at fremkalde et målbart immunrespons.

IVT mRNA (in vitro transkriberet mRNA): fremstillingsprocessen, hvor mRNA genereres *in vitro* fra en lineær DNA-skabelon ved hjælp af en T7-, en T3- eller en Sp6-fag-RNA-polymerase og nukleotidtrifosfater.

Lipid nanopartikel (LNP): en leveringsformulering bestående af forskellige komponenter for at sikre , at mRNA stabiliseres og indkapsles for at lette dets optagelse i celler.

Markedsføringstilladelse: en formel tilladelse til markedsføring af et lægemiddel (herunder vacciner). Når en national tilsynsmyndighed (NRA) godkender en ansøgning om markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel, kan lægemidlet markedsføres og være tilgængeligt for læger til ordination og/eller til brug i den offentlige sundhedssektor (også kaldet produktlicensering, produktgodkendelse eller produktregistrering).

Modificerede nukleotider: naturligt forekommende modificerede nukleotider, såsom pseudouridin, der kan erstatte det sædvanlige nukleotid, i dette tilfælde uridin, når mRNA-vacciner fremstilles, med et resulterende potentielt fald i inflammatorisk aktivitet og/eller en øget stabilitet.

mRNA: et enkeltstrenget RNA-molekyle, der translateres i en celles cytoplasma til det protein, det koder for. Det indeholder en Open Reading Frame (ORF), der koder for målantigenet , flankerende utranslaterede regioner, en 5'-kappe og en 3' poly(A)-hale.

Selvforstærkende mRNA (samRNA, undertiden omtalt som selvforstærkende molekyle, SAM): en mRNA-vaccine, der udover at kode for det/de ønskede antigen(er), også koder for ikke-strukturelle proteiner fra visse alfavirus. Når det udtrykkes *in vivo* efter injektion,
Disse ORF'er producerer proteiner fra en alfaviruss replikationsmaskineri, hvilket gør det muligt for cellen at producere flere kopier af det mRNA, der koder for antigenproteinet. Målet med samRNA er at øge mRNA-vaccinens *in vivo*- styrke.

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

2tRNA **(transfer-RNA):** et RNA-molekyle, der bruges af ribosomer, og som omdanner kodonerne i 3mRNA til et protein.

5. Generelle overvejelser

6 Som med alle vacciner bør vaccinens tilsigtede kliniske mål beskrives, herunder 7 det målrettede patogen og den forebyggede sygdom, den forventede kliniske anvendelse og den/de målgruppe (r). 8 I betragtning af den nye struktur og fremstilling af mRNA-baserede kandidatvacciner 9 i modsætning til andre vacciner, der allerede er godkendt, og som tilsynsmyndighederne er bekendt med, rejser dette dokument om regulatoriske overvejelser følgende potentielt nye emner til evaluering af deres kvalitet, 11 sikkerhed og effektivitet:

- Især relevante aspekter af den anvendte mRNA-teknologi, som yderligere beskrevet nedenfor, såsom den inflammatoriske natur af det givne mRNA, kvaliteten, mængden og bias af immunresponserne (f.eks. T-hjælper (Th1/2) cellefænotype), biostabilitet osv., bør beskrives. For at retfærdiggøre vaccinedesignet skal alle kendte eller tilgængelige oplysninger anvendes.
  om den type immunitet, der anses for relevant for den specifikke patogen og sygdom, bør beskrives.

- Der bør gives en oversigt over udviklingen af mRNA(-vaccinen) og dette
  bør omfatte begrundelsen for udvælgelsen af målantigen(er) eller dele deraf og af eventuelle proteiner (f.eks. cytokiner), der er kodet for at bidrage til vaccinens foreslåede virkningsmekanisme. Ligeledes begrundelsen for udvælgelsen af eventuelle kodende sekvenser, der tilføjes til målantigenet, såsom dem, der bruges til at folde målantigenet i en bestemt
  konformation, bør gives. Begrundelser for brugen af specifik ikke-kodende sekvens og strukturelle elementer såsom den valgte 5` cap-struktur bør gives. Hvad angår samRNA virale replikongener, bør der beskrives detaljeret, som er kodet i vaccinekonstruktionen for at muliggøre amplifikation af
  mRNA i humane celler efter levering.
  Den forventede funktion og rolle for hver gensekvens kodet i mRNA'et såvel som for specifikke ikke-kodende og strukturelle elementer bør forklares i lyset af dens bidrag til virkningsmekanismen.

- Formuleringen af det endelige vaccineprodukt og alle hjælpestoffer, herunder alle komponenter, der anvendes til generering af lipidnanopartikler, bør beskrives. Oplysninger om produktionsmetoden for det endelige vaccineprodukt, herunder oplysninger om dets
  sammensætning og begrundelse for inkludering skal angives.
- For hvert nyt hjælpestof (dvs. ikke tidligere anvendt i noget lægemiddel, der er godkendt til human brug, eller hvis godkendt til brug i et hvilket som helst lægemiddel til human brug, men ikke ved brug af samme administrationsvej),
  Der skal gives detaljerede oplysninger om begrundelsen for optagelsen, produktions- og kontrolmetoden samt data fra ikke-kliniske sikkerhedsstudier.

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

- Den tilsigtede dosering, administrationsvej og en beskrivelse og begrundelse for

Eventuelt administrationsudstyr skal stilles til rådighed.

6. Fremstilling og kontrol af mRNA-vacciner

Det anses, at mRNA-vacciner skal reguleres som biologiske stoffer, og ligesom andre biologiske stoffer er tilstrækkelig kontrol af udgangsråmaterialerne og fremstillingsprocessen lige så vigtig som kontrol af slutproduktet. Reguleringsmæssige overvejelser lægger derfor betydelig vægt på kontrolstrategien for vaccinens fremstillingsproces samt på omfattende karakterisering og frigivelsestest af bulkstoffet og selve vaccinen.

De generelle fremstillingskrav i god fremstillingspraksis (GMP) for farmaceutiske produkter: hovedprincipper (21) og biologiske produkter (22) bør gælde for design, etablering, drift, kontrol og vedligeholdelse af produktionsfaciliteter til mRNA.

vacciner. Kravene bør også gælde for den vaccine, der er udfyldt i den endelige formular, optegnelser, opbevarede prøver til fremtidige undersøgelser og behov, mærkning, distribution og transport, samt opbevaring og udløbsdato for mRNA-vacciner (25-28). Kvalitetskontrol under fremstillingsprocessen er afhængig af implementeringen af kvalitetssystemer, såsom GMP, for at sikre produktion af ensartede kommercielle vaccinepartier med produktegenskaber, der ligner dem, der er vist sig at være sikre og effektive i kliniske forsøg. Gennem hele processen bør der etableres en række kontroltests under processen (med acceptable grænser) for at muliggøre overvågning af kvaliteten for hvert parti eller parti fra begyndelsen til slutningen af produktionen. Frigivelsesspecifikationer bør aftales med den / de nationale tilsynsmyndighed(er) som en del af det kliniske forsøg eller markedsføringstilladelsen.

mRNA -vacciner til brug i kliniske forsøg bør også fremstilles under GMP-betingelser, der er egnede til den kliniske udviklingsfase (dvs. fuld overholdelse er muligvis ikke mulig i den indledende eller tidlige udvikling , når fremstillings- og kontrolprocedurer stadig er under udvikling og muligvis ikke er valideret endnu). Der skal lægges passende vægt på kvaliteten af alle reagenser, der anvendes i produktion og kontrol.
Der kræves særlig opmærksomhed på kilden til komponenter af animalsk (herunder human) afledning.
Mange af de generelle krav til kvalitetskontrol af biologiske produkter, såsom test for endotoksin, stabilitet og sterilitet, gælder også for mRNA.

vacciner.

Det er anerkendt, at det detaljeringsniveau, der kræves af en tilsynsmyndighed, stiger, efterhånden som produktudviklingen skrider frem. I de indledende faser af den kliniske udvikling bør oplysningerne i en ansøgning om et klinisk forsøg være tilstrækkelige til at muliggøre en vurdering af de sikkerhedsrisici, der er forbundet med fremstillingsprocessen. Dette vil f.eks. omfatte identifikation og specifikationer for alle materialer, der anvendes i processen, vurdering af risici fra biologisk fremskaffede materialer, certificering eller fasetilpasset GMP-overholdelse af fremstillingsanlægget , en kort beskrivelse af processen og testene, resultater af testning af materialet fra det kliniske forsøg

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 og foreløbig stabilitet af den endelige vaccine. Som med alle vacciner vil det forventede
detaljeringsniveau for kvaliteten (fremstilling og kontrol) stige i forbindelse med kliniske forsøg i sene stadier. 2

3 Ændringer foretaget i produktsammensætningen (f.eks. ændring i indholdet af mRNA, hjælpestoffer
eller 4 tilsætning af konserveringsmidler) eller fremstilling (f.eks. proces, sted eller skala) under udviklingen
af 5 kliniske partier bør beskrives tilstrækkeligt. Afhængigt af hvordan den endelige produktsammensætning
6 ændres, f.eks. tilsætning af nye hjælpestoffer, kan nye prækliniske undersøgelser være
berettigede. For 7 ændringer i fremstillingsprocessen, såsom opskalering eller ændring af
oprensningsprocessen, bør 8 sammenligneligheden af vaccinen med en fra tidligere processer
evalueres. 9 Sammenlignelighedsundersøgelserne kan omfatte immunogenicitetsdata fra
dyremodeller, resultater fra 10 fysisk-kemiske analyser, proces- og produktrelaterede urenhedsundersøgelser og stabilitetsd
11 WHO-retningslinjer om procedurer og datakrav for ændringer af godkendte vacciner (28)
12 bør høres i denne forbindelse.

13
14 **6.1 Generel oversigt over produktion**
15
16 mRNA-baserede produkter repræsenterer en ny klasse af vacciner. De fremstilles anderledes 17
end traditionelle biologiske midler, hvoraf de fleste formeres eller produceres i et cellebaseret (eller
18 organismebaseret) system. mRNA-komponenten fremstilles via *in* vitro-transkription af en
19 enzymatisk proces. Produktionsprocessen bruger en lineær DNA-skabelon til at styre DNA-afhængig 20
RNA-transkription med rekombinant producerede enzymer og nukleosidtrifosfater. De 21 anvendte
nukleosider kan være native, naturligt forekommende, men modificerede fra den naturlige sekvens, eller
22 ikke-naturligt modificerede. Derudover kan optimeret kodonbrug påvirke stabiliteten og forbedre in
vivo -translationen af mRNA hos mennesker (f.eks. til translation af tRNA'er, der hyppigere anvendes i 24
humane celler). Alternativt kan kodoner udvælges til mere sjældne tRNA'er for at bremse 25 translationen,
hvilket muliggør ønsket proteinfoldning. Nogle ændringer af mRNA'erne er designet både til at øge
mRNA'ets stabilitet og til at moderere aktiveringen af det medfødte immunsystem (14).
27 Afhængigt af indikationen kan det være ønskeligt at mindske medfødte immunresponser, der kan 28 føre
til inflammatorisk reaktogenicitet in vivo. For nogle profylaktiske vacciner kan noget af den medfødte 29
immunitet betragtes som nyttig til at generere det ønskede immunrespons, og 30 mRNA'erne kan
designes i overensstemmelse hermed. Gensekvensen, der koder for antigenet, bør indeholde
31 start- og stopkodoner og flankeres af 5'- og 3'-utranslaterede regioner (UTR'er), har en 5'-kappe og 32
en 3' poly(A)-hale. Det er værd at bemærke, at yderligere modifikationer, såsom tilføjelse af en methyleret
kap, kan foretages 33 for at øge translationen af mRNA'et (2). Valget af
34 sekvensen eller strukturen af ikke kun ORF'en, men også UTR'erne, hætten og poly(A)-halelængden
35 .
36
37 Efter mRNA'et er blevet transkriberet, fordøjes skabelon-DNA'et derefter af deoxyribonuklease 38
(DNase) før oprensning af mRNA'et. Hvis cap'en og poly(A)-elementet ikke tilsættes under
39 IVT-processen, eller hvis en længere poly(A)-hale er påkrævet, kan disse tilsættes enzymatisk efter

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 syntese og før oprensning (11-13). Ud over at fjerne DNA-skabelonen, de 2 ikke-fastgjorte caps og ikke-inkorporerede nukleosider, og de enzymer, der er blevet brugt i 3 produktionen, bør alle procesrelaterede og produktrelaterede (f.eks. dsRNA) urenheder fjernes 4 i det omfang, det er muligt. Oprensningsmetoderne og deres formål bør beskrives og 5 begrundes. Validering af oprensningsprocesserne bør beskrives i form af 6 valideringsmetoden og omfanget af oprensning fra forskellige urenheder, der har vist sig at være 7 konsekvent opnået.

8

9 I de fleste tilfælde vil det oprensede mRNA blive betragtet som værende i overensstemmelse med det, der kaldes for 10 andre vacciner - det oprensede bulkantigen, selvom mRNA'et ikke er det egentlige antigen, men 11 svarer til sekvensen af det gen, der koder for antigenet. Dette kan også betragtes som 12 det biologiske bulkstof og omtales i dette dokument som bulkstoffet. I nogle 13 tilfælde formuleres det oprensede mRNA straks, men opbevares koncentreret i sammenligning med 14 den endelige bulkvaccine. Uanset hvad bør producenten identificere det procestrin i fremstillingen, hvor det oprensede 15 stof (mRNA) opbevares og undergår frigivelsestest . Af denne grund, og som det ville forventes for enhver vaccine, bør der leveres et flowdiagram over 17 produktionen, der angiver hvert procestrin, de prøver, der er taget på det pågældende procestrin , og for hvilke kontroltests i processen de tages. Dette procesflowdiagram bør også præcisere , hvad producenten betragter som bulkstoffet, den endelige formulerede vaccine og den fyldte vaccine, og på hvilke trin i flowet prøverne udtages til proceskontrol og frigivelsestest.

22

23 Derudover er mRNA ikke stabilt til klinisk brug, medmindre det er omsluttet af en given 24 formulering. Den formulering, der hidtil er valgt til de mest avancerede kliniske kandidatvacciner, er

25 baseret på LNP'er. Der findes andre tilgange til at indkapsle mRNA-baserede produkter; dog,
26 Dette dokument vil ikke detaljere andre metoder end brugen af en LNP. Formuleringen stabiliserer både

27 mRNA'et og letter dets indtrængen i cellerne. For at beskytte mRNA'et mod nedbrydning af 28 nukleaser skal LNP'erne gøres utilgængelige for sådanne nukleaser, men de skal også være i stand til at frigive mRNA'et, når det er inde i cellen. LNP'erne skal også have en størrelse, der er egnet til optagelse af 30 celler . Derfor skal indkapslingsprocessen i LNP'erne kontrolleres omhyggeligt, og produktionsmetoderne og kontrolforanstaltningerne skal beskrives.

32

33 samRNA-produkter fremstilles ved stort set den samme proces. Selvom RNA'et 34 indeholder de kodende sekvenser for yderligere proteiner (virale ikke-strukturelle gener), der tillader in vivo -amplifikation af RNA'et, men ikke pakning (virale strukturelle gener), er metoden til 36 fremstilling ved IVT, efterfulgt af oprensning og formulering i LNP'er, stort set den samme.

37 Kontrolforanstaltningerne ville også være lignende eller de samme. Dette forklarer, hvorfor samRNA'er er inkluderet 38 i dette dokuments anvendelsesområde.

39

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

De vigtigste kontrolpunkter bør omfatte:

en. Råmaterialer: herunder, men ikke begrænset til, en lineær DNA-skabelon, som kan være et PCR-genereret produkt eller et plasmid-DNA, der er blevet lineariseret (generelt ved restriktionsendonuklease), nukleotider, enzymer (f.eks. DNA-afhængige RNA-polymeraser, capping-enzym, poly(A)-polymerase og DNase), buffere, opløsningsmidler, søjleharpikser (hvis søjlekromatografi anvendes til oprensning);

i. Især bør alle animalske (herunder menneskelige) råmaterialer eller råmaterialer, der i sig selv er produceret ved hjælp af animalske (herunder menneskelige) råmaterialer, være underlagt kontrol ved passende indkøb, kontroltestning og risikovurdering.

b. Fremstillingsprocesserne: inklusive processerne til fremstilling af bulk-mRNA stof (bulksubstans) samt formulering og påfyldning af den endelige påfyldte vaccine; og

c. mRNA-vaccinens bulksubstans, den formulerede bulkvaccine og den endelige fyldte vaccine efter fremstilling.

Til brug i kliniske forsøg bør mRNA-kandidatvacciner fremstilles under GMP- 18 -betingelser for farmaceutiske eller biologiske (hvis der er inkluderet biologiske komponenter) produkter19, der er passende for det kliniske udviklingsstadium. Det forventes stadig, at materiale fra kliniske forsøg20 frigives på grundlag af opfyldelse af passende kvalitetskontrolstandarder.

Enhver ændring i fremstillingsprocessen, der foretages under den kliniske udvikling, især hvis den foretages efter afslutningen af pivotale sikkerheds- og effektforsøg, men før der søges om licens, skal beskrives og begrundes. Ved ændringer efter godkendelse forventes overholdelse af WHO 's retningslinje om procedurer og datakrav for ændringer af godkendte vacciner (28).

6.2. Generel information og beskrivelse af vaccinekonstruktion og -sammensætning

Oplysninger, der beskriver mRNA-vaccinen med hensyn til, hvordan den blev konstrueret, hvad dens sammensætning er , og hvad dens struktur og sekvens er, bør detaljeres.

6.2.1 mRNA-sekvens og -struktur

en. Den annoterede sekvens af DNA-skabelonen skal angives. Sekvensen af mRNA, inklusive start- og stopkodoner, flankerende utranslaterede regioner (UTR'er), regulatoriske elementer (f.eks. promotor for RNA-polymerasen) og 5' cap- og 3' poly(A)-haler, skal angives, såvel som ORF'en for målantigenet. Hvis der er kodet for yderligere proteiner, såsom dem til en selvamplificerende konstruktion eller et cytokin, skal deres sekvens angives (se punkt d og e i 6.2.1).

b. Vaccine-mRNA kan fremstilles indeholdende nukleosider, der er native eller modificerede. Tilstedeværelsen af modificerede nukleosider i mRNA øger potentielt

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

mRNA'ets stabilitet og mindsker de inflammatoriske medfødte immunresponser. Sekvensinformationen bør derfor omfatte de specifikke nukleosider, der anvendes, herunder modificerede nukleosider. De specifikke nukleosider, der anvendes, og ændringer i strukturerne kan påvirke produktets kliniske sikkerhed, styrke og i sidste ende effekt.

c. Derudover kan optimerede kodoner (f.eks. kodoner, der enten bedre matcher hyppigheden af de passende tRNA'er i pattedyrceller, eller som bruges til at opnå en specifik sekundær eller tertiær struktur) anvendes i stedet for de native kodoner i patogenens genom; for eksempel for at øge mRNA'ets stabilitet og udbyttet. og korrekt foldning af det translaterede protein in vivo.

d. Visse mRNA-konstruktioner, kendt som samRNA, koder, udover at kode for målantigenet/-antigenerne, også for et viralt RNA-afhængigt RNA-polymerasekompleks. En sådan konstruktion udgør et replikon, således at flere kopier af det mRNA, der koder for antigenet, derefter dannes in vivo ved levering til og optagelse af den vaccineredes celler med det formål at øge vaccinens effektivitet. Sekvenserne for et sådant replikon bør angives, og deres funktion bør forklares.

e. Hvis en mRNA-vaccine indeholder sekvenser, der koder for en anden immunmodulator, såsom et cytokin eller ikke-kodende sekvenser beregnet som en immunmodulator, bør oplysningerne om dets formål og dets sekvens gives.

6.2.2. Formuleringer og komponenter

en. Kemisk natur og formulering: mRNA'et er formuleret både for øget stabilitet og for at hjælpe med cellulær optagelse. Selvom der findes adskillige potentielle typer afgivelsesmidler (såsom protaminkomplekser, kationiske liposomer, nanopartikler, lipoplekser), er de kandidatvacciner, der i øjeblikket er i de mest avancerede kliniske forsøg, afhængige af LNP'er. Karakteriseringen af disse formuleringer, både kemisk og med hensyn til de fysiske parametre for den strukturelle formulering (såsom nanopartikler) med mRNA'et, skal beskrives og bør omhandle karakteristika som formuleringens og slutproduktets konsistens og stabilitet. Karakteristika som formuleringens evne til at påvirke toksicitet, bivirkninger, immunresponser og effekt, dvs. om virkningerne er positive eller negative, bør beskrives.

b. Yderligere adjuvanser: mRNA kan også kode for specifikke immunmodulerende molekyler, såsom cytokiner. Som et generelt princip vedrørende vacciner formuleret med adjuvanser bør bidraget til vaccinens immunogenicitet af en sådan tilsætning demonstreres (19).

c. Yderligere sekvenser: Hvis yderligere sekvenser inkluderes for at målrette mRNA mod antigenpræsenterende celler eller for at øge frigivelsen af mRNA fra endosomet, skal sekvensen og funktionen af disse tilføjelser beskrives, og der skal fremlægges dokumentation for deres funktion.

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

6.3 Kontrol af råvarer

Som med enhver vaccine skal der lægges passende vægt på oprindelsen og kvaliteten af alle reagenser, der anvendes i produktionen.

6.3.1 Råmaterialernes kvalitet

Råmaterialerne, inklusive dem, der anvendes til DNA-skabelonen, såvel som dem, der anvendes til mRNA, såsom nukleotider (som kan omfatte modificerede nukleosider), enzymer, buffer, opløsningsmidler, eventuelle kolonner til oprensning osv., bør beskrives. Der bør gives oplysninger om deres oprindelse, kvalitet, kontrol, stabilitet og rolle, herunder hvornår hver især anvendes i fremstillingsprocessen. Processen til afledning af ethvert reagens (såsom det lineære skabelon- DNA) bør også angives. Især kvaliteten af de lipider, der anvendes til at fremstille LNP'erne, især nye lipider, der findes i LNP'er, som ikke tidligere er blevet undersøgt ikke-klinisk og klinisk, bør være tilstrækkeligt detaljeret til at muliggøre en meningsfuld vurdering af sikkerhed og kvalitet. af disse råvarer.

6.3.2 Frigivelse af råmaterialer

Som med enhver vaccine skal der for alle råmaterialer fremlægges overensstemmelsescertifikater (hvis relevant) og analysecertifikater , herunder en beskrivelse af, hvilke test der udføres af mRNA -producenten , eller om materialet accepteres på baggrund af analysecertifikatet fra producenten af råmaterialet.

Der skal henvises til internationalt anerkendte farmakopéer eller gives detaljer om specifikationerne .

6.4 Fremstilling og kontrol af bulkrenset mRNA (bulksubstans)

Som nævnt ovenfor i afsnit 6.1, en oversigt over udviklingen og fremstillingen af mRNA bør indeholde en begrundelse for valget af målantigengenet, andre gener indeholdt i mRNA-sekvensen, UTR'er, cap, poly(A)-hale og anvendte regulatoriske elementer. Enhver genekspression eller andre optimeringsmodifikationer bør beskrives. Annoterede sekvenser af den komplette DNA-skabelon og mRNA bør angives. Både en illustrativ og annoteret
Der skal gives et flowdiagram og en beskrivende fremstilling, proceskontroller og frigivelsestest . De detaljerede produktions- og kontrolprocedurer samt eventuelle væsentlige ændringer i dem, der kan påvirke kvaliteten, sikkerheden og effekten af mRNA-vacciner, skal drøftes med og godkendes af den nationale tilsynsmyndighed (NRA).

6.4.1 Procesudvikling og proceskontroller

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1. Fremstillingsprocessens udviklingshistorik skal angives. 2. Test- og acceptkriterier for kritiske trin i fremstillingsprocessen skal udvikles for at sikre, og 3. give feedback på, processens kontrol.

4 Validering af fremstillingsprocessen skal påvises at give et produkt, der konsekvent opfylder 5 de foruddefinerede kvalitetsegenskaber, herunder demonstration af reproducerbar og konsekvent 6 fjernelse af proces- og produktrelaterede urenheder til niveauer, der er acceptable for den tilsigtede anvendelse hos 7 mennesker.

8 Procesvalidering er generelt ikke påkrævet for et produkt, der anvendes i kliniske forsøg i tidlig fase 9 , selvom kritiske trin såsom aseptisk behandling og sterilitet af det endelige produkt bør valideres 10 eller kontrolleres omhyggeligt og overbevisende, inden fremstillingen af kliniske materialer påbegyndes.

11 **6.4.2 Produktkarakterisering**

12 En opsummering af karakteriseringen af mRNA'et og den formulerede vaccine bør gives 13 ud over test under processen og ved frigivelse af lot. Grundig karakterisering ved hjælp af en række 14 ortogonale kemiske, fysiske og biologiske metoder vil være afgørende. Karakterisering refererer 15 til undersøgelser og analyser, der ikke udføres på hvert lot, men det giver producenten mulighed for 16 at få vigtig viden om strukturen, ydeevnen og sikkerheden af deres produkt for 17 at vejlede proces- og testudvikling og -forbedringer.

18 Under udviklingen bør sekvensen af populationen af fremstillet mRNA bestemmes , og graden af konsistens af den korrekte sekvens defineres, som diskuteret yderligere nedenfor i afsnit 6.4.3. Graden af konsistens af processerne for capping og polyadenylering bør også karakteriseres. Der bør gives demonstration af ekspression af protein(er) i fuld længde uden trunkerede eller alternative former. Især hvis ekspression af trunkerede eller alternative former af målantigenet påvises under karakteriseringen.

24 studier, og disse alternative former kan resultere i neoantigener eller uønskede immunresponser, 25 dette aspekt kan kræve kvalitetskontrol under processen eller ved frigivelse af mRNA (bulksubstans).
26 Graden af konsistens i indkapslingen af mRNA i LNP bør tages op i 27 karakteriseringen. Under karakteriseringen bør det afgøres, om nogen af disse 28 karakteristika skal kontrolleres som kritiske kvalitetsegenskaber.

29 Den immunogenicitet, der fremkaldes af mRNA'et, bør karakteriseres. Når andre 30 immunmodulerende elementer eller gener inkluderes, bør deres bidrag til mRNA'ets virkningsmekanisme 31 (f.eks. immunogenicitet) også bestemmes for at retfærdiggøre deres
32 inkludering.

Potentielle urenheder i det oprensede mRNA bør beskrives og undersøges. Disse urenheder kan omfatte resterende bakterielle værtcelleproteiner (hvis de bruges til at fremstille DNA- skabelonen), endotoksiner, resterende bakteriel værtcelle-RNA og kromosomalt DNA (hvis de bruges til at

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 fremstille DNA-skabelonen), enzymer, ikke-inkorporerede nukleotider, fejlfoldet eller dsRNA, 2 og andre materialer, der anvendes i fremstillingsprocessen. Data bør gives om urenhederne
3 til stede i det oprensede mRNA, med specifikationer fastsat for deres maksimalt acceptable eller lavest opnåelige niveauer. For urenheder og rester med kendte eller potentielle toksiske virkninger forventes en toksikologisk risikovurdering. Nedbrudt mRNA kan vurderes som en del af analytiske procedurer såsom polyacrylamid- eller agarosegelelektroforese, højtydende væskekromatografi (HPLC) og/eller kapillærgelelektroforese. En vigtig egenskab at bestemme for det oprensede bulkstof er graden, hvori det mRNA, der er blevet produceret , er konsistent i sekvens og struktur, og at det producerer et konsistent protein, når det transficeres ind i celler in vitro.

11 **6.4.3 Ensartet fremstilling**

12 Ligesom andre biologiske lægemidler bør en række på hinanden følgende batcher 13 karakteriseres og analyseres ved hjælp af validerede metoder til at bestemme fremstillingskonsistensen 14, inden der søges om markedsføringstilladelse . Eventuelle forskelle mellem en batch og en anden uden for det accepterede område for 15 de testede parametre bør noteres og undersøges. Dataene fra sådanne undersøgelser, 16 såvel som resultater fra kliniske forsøg med forskellige partier, bør bruges som grundlag for begrundelse af 17 de valgte specifikationer.

18 Under den tidlige udviklingsfase vil der være produceret få partier, og demonstration af produktionskonsistens kan være begrænset. Demonstration af konsistens vil ske, efterhånden som der opnås fremstillingserfaring under produktudviklingen. Karakterisering af partiers konsistens udføres generelt under avanceret udvikling, når fremstillingsprocessen er blevet opskaleret til kommerciel fremstilling, men før indsendelse af ansøgning(er) til markedsføring.
23 godkendelse. I nogle tilfælde kan opskalering til kommerciel fremstilling dog udføres, 24 mens der søges om markedsføringstilladelse for materiale i klinisk forsøgsskala. Når 25 ændringer i fremstillingsprocessen implementeres, bør sammenligneligheden af partier, især med dem, 26 der anvendes i pivotale studier og foretages af den tilsigtede kommercielle proces, påvises.
27 Sammenlignelighedsprotokoller og strategier til påvisning af sammenlignelighed er omtalt i WHO's
28 retningslinjer for procedurer og datakrav for ændringer af godkendte vacciner (28).

29 **6.4.4 Kontrol af bulkrenset mRNA (bulksubstans)**
30
31 Specifikationer for kritiske kvalitetsegenskaber for identitet, renhed, kvalitet, mængde og fysiske 32 tilstand samt sikkerhed af det bulk-rensede mRNA bør etableres og begrundes. Beskrivelser af 33 anvendte analytiske metoder og acceptgrænser bør defineres, herunder assayvalideringsoplysninger 34. Der bør gives et resumé af resultaterne af testning af alle batcher produceret i kommerciel skala 35 .

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 Tidligt i udviklingen, for at understøtte godkendelse af kliniske forsøg, bør resultater fra testbatcher fremstillet
i 2 overensstemmelse med GMP (21, 22) og, hvis tilgængelige, engineering-kørsler udført for at
etablere 3 fremstillingsprocedurer opsummeres og fremlægges.

4 Det anbefales, at specifikationerne for det bulk-oprensede mRNA som minimum omfatter en 5 vurdering af
mRNA'ets identitet, renhed, fysiske tilstand og mængde, endotoksinindhold 6 og sterilitet eller biobyrde. Der
bør gives en begrundelse for specifikationerne.
7 Der bør også fastsættes specifikationer for stabilitet under opbevaringsforhold.

Tidligt i udviklingen kan specifikationerne være begrænsede og have noget brede acceptkriterier . Ikke alle
de tests, der udføres under produktkarakterisering, behøver at udføres på hver vaccinebatch . Nogle tests er
kun nødvendige for at fastslå gyldigheden eller acceptabiliteten af en procedure , mens andre kan udføres
på en begrænset serie af batcher for at fastslå produktionens konsistens. Derfor bør der foretages en
omfattende analyse af de indledende kommercielle produktionsbatcher for at fastslå konsistens med hensyn til
identitet, renhed, kvalitet, sikkerhed og stabilitet . Derefter kan en begrænset serie af tests være passende.

15
16 **6.4.4.1** **Identitet**

mRNA -batcher bør testes for at bekræfte deres identitet. Identitet kan omfatte bestemmelse af mRNA -sekvensen
ved direkte RNA-sekventering, sekventering af et RT-PCR-produkt eller næste generations sekventering.
Hvis identiteten er baseret på et RT-PCR-amplikon, der kun repræsenterer en del af den komplette mRNA-
sekvens, bør den valgte sekvens være unik for det pågældende mRNA- produkt og ikke for andre, der
måtte være fremstillet på samme anlæg eller med det samme udstyr . Det kan dog være mere passende at
vælge en metode, der tjener til både at adressere identitet og renhed, hvilket ville være at bestemme sekvensen
af hele mRNA'et.

24
25 **6.4.4.2** **Renhed og urenheder**

26 Hver batch af bulk-renset mRNA skal testes for renhed, og resultatet skal ligge inden for de fastsatte
grænser. Test for urenheder omfatter bakterielle endotoksiner, såvel som materialer, der introduceres
under fremstillingen, såsom DNA-skabelonen, ikke-inkorporerede nukleotider, enzymer,
29 mRNA-fragmenter og dobbeltstrenget RNA. Analyserne bør omfatte følsomme og pålidelige 30 assays for
proces- og produktrelaterede forurenende stoffer, og der bør specificeres strenge øvre grænser for deres
indhold i det bulkrensede mRNA. En maksimal tilladt grænse bør fastsættes 32 og begrundes. Det er vigtigt,
at de teknikker, der anvendes til at demonstrere renhed, er baseret på et så bredt 33 interval af fysisk-kemiske
egenskaber som muligt.

34 Test for restniveauer af proces- eller produktrelaterede urenheder som led i kvalitetskontrollen kan 35
reduceres eller afbrydes, efter at produktionsprocesserne er blevet tilstrækkeligt valideret for deres 36
passende fjernelse, og produktionskonsistens er blevet påvist, hvis det er godkendt af den nationale tilsynsmyndighed.
37 Planer og specifikationer for periodisk revalidering af processer bør beskrives. Indtil

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

Når det er valideret, bør urenheder fortsat måles for en række partier som aftalt med NRA.
I tilfælde af større ændringer i fremstillingen forventes der revalidering eller fortsat måling for det antal partier, der er aftalt med den nationale tilsynsmyndighed. Kompatibilitet mellem beholder-lukningssystemer, udvaskelige og ekstraherbare stoffer bør vurderes og diskuteres i ansøgningen.

6.4.4.3 Kvantificering og fysisk tilstand

Det skal stadig afgøres, om integriteten af mRNA'ets struktur vil blive bestemt til at være en kritisk kvalitetsegenskab for frigivelse af mRNA'et, eller om dette kan forblive en karakterisering, der kun kræver genkarakterisering, når sekvensen ændres. Kvantificering af mRNA'et er dog grundlaget for dosering. Således er den/de metode(r), der anvendes til kvantificering af mRNA bør beskrives.

6.4.4.4. Sikkerhed

Relevante sikkerhedstests bør beskrives. Disse kan omfatte: test for endotoksiner, bakteriel og svampesterilitet (herunder påvisning af manglende bakteriedræbende eller svampedræbende aktivitet af testartiklen) eller biobyrde (herunder mængde, identifikation og frihed for ubehagelige organismer) . Hvis det kræves af en NRA, kan en test for pyrogenicitet udføres; dyreforsøg bør dog undgås , når alternativ tilfredsstillende testning er tilladt. Af etiske årsager er det ønskeligt at anvende 3R-konceptet "Erstat, Reducer, Forfin" for at minimere brugen af dyr i test, og det bør overvejes at bruge passende in vitro-alternative metoder til sikkerhedsevaluering. Især bør testen kendt som innocuity, abnormal toksicitet eller generel sikkerhedstest ikke være påkrævet eller anmodet om.

6.4.4.5 Kvalitet

Yderligere vigtige kvalitetsparametre bør etableres og kontrolleres, såsom udseende, pH og, hvis relevant, viskositet. Derudover er der kritiske kvalitetsegenskaber relevante for mRNA-vacciner, såsom poly(A)-halelængde og capping-effektivitet, som skal bestemmes og kvantificeres. Det bør bestemmes, om graden af integritet af mRNA'et er en kritisk kvalitetsegenskab, der kræver kontrol. Om dette kan kontrolleres ved procesvalidering (opnåelse af et ensartet niveau), eller om disse foranstaltninger skal kontrolleres batch for batch, er endnu ikke afgjort. Der bør opnås enighed med den nationale tilsynsmyndighed (NRA) om den fremgangsmåde, der skal anvendes .

6.4.5 Referencematerialer

Der bør etableres et internt referencepræparat til brug i forbindelse med assaystandardisering.
Information om referencestandarder eller referencematerialer, der anvendes til testning af det bulkrensede mRNA skal leveres inden ansøgning om markedsføringstilladelse.

En egnet batch, dvs. en der er blevet klinisk evalueret, bør være fuldt karakteriseret med hensyn til dens kemiske sammensætning, renhed, biologiske aktivitet og komplette sekvens, og

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 bevares til brug som kemisk og biologisk referencemateriale. En plan for udskiftning af det oprindelige 2 referencemateriale ved opbrug bør aftales med den nationale tilsynsmyndighed.

3 I den tidlige udvikling, en engineering run batch eller en batch brugt til at producere partiet af mRNA
4 Den vaccine, der anvendes i de pivotale ikke-kliniske studier , kan anvendes, indtil en passende batch af det kliniske forsøg er blevet identificeret og karakteriseret til brug i avanceret udvikling og kommerciel fremstilling.

6 I fremtiden kan internationale standarder (IS), udtrykt i internationale enheder (IU), muligvis være tilgængelige 7 fra WHO. Når sådanne IS bliver tilgængelige, vil det være vigtigt at kalibrere det interne 8 referencemateriale mod IS, så IU kan tildeles og for fuldt ud at validere kvalitetskontroltest eller -analyser. På denne måde kan sammenligninger foretages på en mere pålidelig og mindre 10 variabel måde, når nye referencematerialer skal fremstilles. Angivelse af resultater i IU, 11 når det er relevant, vil også muliggøre sammenligning af testresultater på tværs af laboratorier og forskellige 12 produkter.

13 **6.4.6 Stabilitet**

14 Stabilitetsvurderingen bør i princippet være i overensstemmelse med WHO's retningslinjer for 15 stabilitetsevaluering af vacciner (25). De typer af udførte undersøgelser, de anvendte protokoller og 16 resultaterne af undersøgelserne bør opsummeres i et passende format, såsom tabeller, grafer eller et 17 narrativt dokument. Opsummeringen bør omfatte resultater samt konklusioner med hensyn til 18 passende opbevaringsforhold eller holdbarhed. Data om stabilitet til støtte for holdbarheden af bulk 19 og enhver fremtidig forlængelse af den bør være baseret på langsigtede stabilitetsundersøgelser i realtid under 20 faktiske forhold.

21 Begrænsede stabilitetsoplysninger forventes under den indledende kliniske udvikling. 22 For eksempel accepterer nogle tilsynsmyndigheder tre måneders realtidsstabilitet på tidspunktet for ansøgning om 23 godkendelse af kliniske forsøg, men dette bør aftales med den nationale tilsynsmyndighed.

24 **6.5 Fremstilling og kontrol af den færdige vaccine**

25 Som nævnt ovenfor i afsnit 6.1, en oversigt over udviklingen og fremstillingen af vaccinen
26 bør indeholde både et illustrativt og kommenteret flowdiagram og en narrativ beskrivelse af 27 fremstillingen, proceskontrollerne og frigivelsestestene. De metoder, der anvendes til at sikre korrekt dannelse 28 af LNP'er, bør specificeres. Hvis formuleringen til LNP'er forekommer som en del af bulkstoffet, 29 bør disse metoder beskrives i det relevante tidligere afsnit af ansøgningen om markedsføringstilladelse . 30 De metoder, der anvendes til endelig formulering, påfyldning og færdiggørelse, bør 31 specificeres.

32
33 **6.5.1 Sammensætning**

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 Vaccinens endelige sammensætning, inklusive det aktive stof og alle hjælpestoffer, bør 2 beskrives , inklusive mængden af komponenterne i hver dosering, hvis der søges om markedsføringstilladelse for mere end én dosering eller doseringsform.

4 **6.5.2 Fremstilling, påfyldning og beholdere**

5 Der skal leveres et kommenteret flowdiagram, der illustrerer fremstillingstrinnene fra det oprensede bulk - mRNA til den endeligt formulerede vaccine. Diagrammet skal omfatte alle trin (dvs. operationer i enhed 7), identifikation af materialer og tests under processen og kvalitetskontrol. I nogle tilfælde 8 kan dette involvere simpel fortynding af det oprensede bulk, der allerede er formuleret i de 9 LNP'er.

10 Der skal gives en narrativ beskrivelse af hvert procestrin, der er vist i flowdiagrammet.
11 Der bør inkluderes oplysninger om f.eks. skala, buffere og andre tilsætningsstoffer, vigtigt 12 udstyr og proceskontroller, herunder tests under processen og kritiske procesdriftsparametre 13 med acceptkriterier. I tilfælde af simpel fortynding eller ingen yderligere formulering af 14 det bulkrensede mRNA udover at fylde det i slutbeholdere til den endelige formulerede vaccine, 15 kan nogle kvalitetskontroltests udført på det bulkrensede mRNA være tilstrækkelige som kontrol for den 16 slutformulerede vaccine.

17 De generelle krav vedrørende påfyldning og beholdere, der er angivet i WHO's gode fremstillingspraksis 18 for biologiske produkter (22), bør gælde for vacciner, der er fyldt i deres endelige form. Der skal 19 udvises omhu for at sikre, at de materialer, som beholderne og lukkerne (og, hvis relevant, 20 overførselsanordningerne) er lavet af, ikke påvirker vaccinens kvalitet negativt. Med henblik herpå kræves der generelt en 21 beholderlukningsintegritetstest og vurdering af ekstraherbare og/ eller udvaskbare stoffer for det endelige 22 beholderlukningssystem til kvalificering af beholdere og kan være nødvendige som en del af stabilitetsvurderinger.

24 Hvis der anvendes flerdosisvaccinehætteglas, og disse vacciner ikke indeholder konserveringsmidler, bør deres anvendelse 25 være tidsbegrænset, som det er tilfældet med rekonstituerede vacciner såsom bacillus Calmette–
26 Guérin (BCG) og mæslingeholdige vacciner (29). Derudover bør flerdosisbeholderen 27 forhindre mikrobiel kontaminering af indholdet efter åbning. Det ekstraherbare volumen af 28 flerdosishætteglas bør valideres. Hvis flerdosisvaccinehætteglas leveres som koncentrat, bør der udføres en yderligere kompatibilitetsundersøgelse ved hjælp af de foreslåede rekonstitutionsopløsninger 30 , og der bør fastsættes en passende opbevaringsperiode efter fortynding. Producenterne bør 31 give NRA tilstrækkelige data til at bevise produktets stabilitet under passende 32 opbevarings- og forsendelsesforhold.

33 **6.5.3 Kontrol af den endelige formulering af vaccinen**

34 Prøver skal tages fra hvert endeligt formuleret vaccineparti. Disse prøver skal opfylde kravene i dette afsnit. 35 Alle test og specifikationer skal godkendes af NRA.
36 Specifikationer for den endelige formulering af vaccinen bør fastlægges og begrundes. Som princip,

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

De endelige specifikationer bør defineres på baggrund af resultaterne af test på partier, der har vist sig at have acceptabel ydeevne i kliniske studier. Beskrivelser af analytiske metoder og acceptgrænser for vaccinen, herunder information om assayvalidering, bør gives.
Det anbefales, at specifikationerne omfatter en vurdering af mRNA'ets identitet, renhed, fysiske tilstand og mængde, eventuelle andre relevante kvalitetsparametre, potens, endotoksinindhold og sterilitet . Der bør gives en begrundelse for specifikationerne.

Tidligt i udviklingen kan specifikationerne være begrænsede med brede acceptkriterier.

Der skal gives et resumé af resultaterne af testningen på alle partier produceret i kommerciel skala . Tidligt i udviklingen skal resultater fra testpartier fremstillet i overensstemmelse med GMP (21, 22) gives. og hvis tilgængelige, bør tekniske kørsler udført for at fastlægge fremstillingsprocedurer opsummeres og leveres.

Hensigtsmæssigheden af at udføre tests på det bulk-rensede mRNA versus den endeligt formulerede vaccine bør overvejes fra sag til sag og begrundes.

Flere på hinanden følgende vaccinepartier i den endelige doseringsform bør karakteriseres og analyseres ved hjælp af validerede metoder til at bestemme fremstillingskonsistens. Eventuelle forskelle mellem et parti og et andet bør noteres og undersøges. Dataene fra sådanne undersøgelser, såvel som resultater fra kliniske forsøg med forskellige partier, bør bruges som grundlag for at definere vaccinespecifikationerne og acceptkriterierne, der skal anvendes til rutinemæssig frigivelse af partier.

Ikke alle de tests, der udføres under produktudviklingen, behøver at udføres på hvert parti af vacciner , der produceres i kommerciel skala. Nogle tests er kun nødvendige for at fastslå gyldigheden eller acceptabiliteten af en procedure, mens andre kan udføres på en begrænset serie af partier for at sikre ensartet produktion. Derfor bør der foretages en omfattende analyse af de indledende kommercielle produktionspartier for at fastslå ensartethed med hensyn til identitet, renhed, kvalitet, potens , styrke/ indhold/mængde, sikkerhed og stabilitet, men derefter kan en mere begrænset serie af tests være passende.

6.5.3.1 Identitet

Hvert vaccineparti bør underkastes en passende test, der bruges til at bekræfte identiteten af det færdige produkt og skelne det fra andre produkter, der er fremstillet på samme anlæg eller med det samme udstyr. Bekræftelse af identiteten ved sekvensanalyse bør overvejes. Se afsnit 6.4.4.1.

6.5.3.2 Renhed og urenheder

Renheden af hvert vaccineparti bør bestemmes og påvises at være inden for de specificerede grænser. Test, der inkluderer partikelstørrelse og andelen/effektiviteten af mRNA indkapslet i

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

LNP'erne bør bestemmes. Kompatibilitet mellem beholderlukningssystemer, udvaskningsstoffer og ekstraherbare materialer bør vurderes og diskuteres. Se også afsnit 6.4.4.2.

6.5.3.3 Indhold, styrke eller mængde

mRNA-vacciner doseres baseret på mængden af mRNA efter vægt. Derfor bør der, udover at vurdere potensen, beskrives en kvantificeringsmetode. Se afsnit 6.4.3.3.

6.5.3.4 Sikkerhed, herunder sterilitets- og endotoksintestning

Hvert vaccineparti bør testes for sterilitet. Hvis vaccinen skal administreres ikke- parenteralt , skal udeladelsen af sterilitetstesten og inkluderingen af en passende alternativ biobyrdetest begrundes behørigt. Yderligere bør der udføres en test for endotoksin på hvert parti , og passende specifikationer bør defineres. Dette kan bestemmes ved hjælp af monocytaktiveringstesten. Hvis det kræves af en national tilsynsmyndighed (NRA), kan der udføres en test for pyrogenicitet ; dog bør dyreforsøg undgås, når alternativ tilfredsstillende testning er tilgængelig. Af etiske årsager er det ønskeligt at anvende 3R-konceptet "Erstat, Reducer, Forfin " for at minimere brugen af dyr i test, og det bør overvejes at bruge passende alternative in vitro-metoder til sikkerhedsevaluering. Især bør testen kendt som uskadelighedstesten , unormal toksicitetstesten eller den generelle sikkerhedstest ikke være påkrævet eller anmodet om.

6.5.3.5 Kvalitet

Andre vigtige kvalitetsparametre bør også etableres og kontrolleres, herunder udseende og pH. For det endelige formulerede produkt vil yderligere parametre omfatte: lipid/polymeridentifikation og -indhold, lipid/polymerurenheder, nanopartikelstørrelse og polydispersitetsindeks for det liposomale færdige produkt. Graden af indkapsling af mRNA i LNP kan være en kritisk kvalitetsegenskab. Afhængigt af produktets egenskaber kan kontrol af andre parametre såsom osmolalitet eller viskositet være vigtig. Yderligere kan kvalitet vurderes ved hjælp af metoder, der anvendes til at evaluere renhed eller identitet, såsom gel- eller kapillærelektroforese og/eller HPLC. Andre tests, såsom testen for restfugtighed, hvis vaccinen er frysetørret, kan være nødvendige for at bekræfte produktets fysiske egenskaber såvel som formuleringen.

6.5.3.6 Styrke

Styrken af hvert lot af vaccinen bør bestemmes ved hjælp af et passende kvantitativt og valideret assay. Styrken hos den vaccinerede er en kompleks funktion af den endelige vaccine, herunder dens formulering samt selve mRNA'et (som kan omfatte en selvforstærkende replikon- komponent). Således kan mulige in vitro-styrkeanalyser omfatte cellebaserede transfektionssystemer eller cellefri analyser. Da styrken imidlertid vil blive analyseret på basis af ikke kun produkttypen (i dette tilfælde mRNA-baserede vacciner), men også den kliniske indikation af den sygdom, der skal forebygges , er det ikke muligt på nuværende tidspunkt at angive ét specifikt assay, der bør anvendes til at

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 måler potens. Derfor bør den anvendte analyse til måling af vaccinens potens drøftes med og 2 godkendes af den nationale tilsynsmyndighed (NRA).

3

4 Styrkespecifikationerne for mRNA-vacciner bør fastsættes baseret på den minimumsdosis, der anvendes 5 til at demonstrere effekt i kliniske forsøg plus data om human immunogenicitet. 6 En øvre grænse bør også defineres baseret på tilgængelige sikkerhedsdata for mennesker. Det anbefales at undgå dyrebaserede 7 assays, da det er ønskeligt at anvende 3R-konceptet "Erstat, Reducer, Forfin" for at minimere brugen af dyr i test. Derudover har sådanne bioassays en tendens til at være meget variable og vanskelige at 9 validere. Derfor bør man overveje at bruge passende in vitro alternative 10 metoder til styrkeevaluering. Det kan dog være vigtigt at karakterisere styrken af kandidatvaccinen i en dyremodel og forbinde disse resultater med en alternativ metode, der vil blive brugt til frigivelse. Det forestilles, at en kombination af 13 biokemiske målinger, såsom mængde, sekvens og struktur, i fremtiden, ligesom plasmid-DNA-vacciner, kan anvendes til at fastslå og 14 overvåge styrken af mRNA-baserede vacciner. Disse målinger tager dog kun højde for mRNA og ikke virkningen af enhver formulering, adjuvans, immunmodulatorer osv. Så på nuværende tidspunkt anbefales diskussion og aftale med NRA .

17

18 **6.5.4 Referencematerialer**

19 Et passende parti af den færdigformulerede vaccine, der er blevet klinisk evalueret, bør karakteriseres fuldt ud med hensyn til dens kemiske sammensætning, renhed, biologiske aktivitet og fulde sekvens, 20 og opbevares til brug som et kemisk og biologisk referencemateriale. Dette materiale bør anvendes 22 som grundlag for evaluering af produktkvaliteten for kommercielle produktionspartier. Se også afsnit 23 6.4.5.

24 IS kan være nyttigt til fortolkning af ikke-kliniske og kliniske assays af immunresponser eller 25 andre biomarkører af relevans for en mRNA-vaccine under udvikling eller som evalueres med henblik på 26 markedsføringstilladelse (se også WHO-retningslinjerne i del B og C for yderligere 27 vejledning om dette emne).

28 **6.6 Optegnelser**

Anbefalingerne i WHO's "God fremstillingspraksis for farmaceutiske produkter : Hovedprincipper" (21) bør anvendes, alt efter hvad der er relevant for udviklingsniveauet for den 31. vaccinekandidat.

32 **6.7 Opbevarede prøver**

33 Et tilstrækkeligt antal prøver bør opbevares til fremtidige undersøgelser og behov. Et vaccineparti 34, der anvendes i et pivotalt klinisk forsøg, kan tjene som referencemateriale, og et tilstrækkeligt antal hætteglas kan

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 bør reserveres og opbevares passende til dette formål. Forudgående planlægning er nødvendig for at 2 muliggøre opbevaring af et passende antal beholdere fra det afgørende kliniske forsøgsparti.

3 **6,8 Mærkning**

4 Mærkningsanbefalingerne i WHO's Good Manufacturing Practices for 5 biologiske produkter (22) bør følges i passende omfang. Etiketten på kartonen, der omslutter en 6 eller flere slutbeholdere, eller indlægssedlen, der følger med beholderen, bør som minimum indeholde 7 , som aftalt med NRA:

8 • vaccinens navn • navne og
9 adresser på producenten og distributøren
10 • en erklæring, der specificerer, hvilken art der er indeholdt i én dosis til mennesker,
11 hvis nogen; • immuniseringsplanen og den/de anbefalede administrationsvej(e); • antallet
12 af doser, hvis produktet udleveres i en flerdosisbeholder; • navnet og
13 koncentrationen af eventuelle tilsatte konserveringsmidler; • en
14 erklæring om arten og mængden eller den øvre grænse for eventuelle antibiotika, der er til stede i
15 vaccine;
16 • den anbefalede temperatur under opbevaring og transport;
17 • udløbs-/gentestdato; •
18 eventuelle særlige doseringsplaner;
19 • kontraindikationer, advarsler og forholdsregler samt information om samtidig brug af vacciner
20 og om uønskede hændelser.
21

22 **6,9 Distribution og transport**

23 Anbefalingerne i WHO's gode fremstillingspraksis for biologiske 24 produkter (22), der er egnede til vaccinen, bør gælde. Yderligere vejledning findes i WHO's 25 modelvejledning for opbevaring og transport af tids- og temperaturfølsomme farmaceutiske 26 produkter (26). Forsendelser bør opbevares inden for specificerede temperaturintervaller, hvor det er relevant, 27 og pakker bør indeholde kølekædemonitorer (27).

28 **6.10 Stabilitetstest, opbevaring og udløbsdato**

29 Anbefalingerne i god fremstillingspraksis for biologiske produkter (22) og i 30 retningslinjerne for stabilitetsevaluering af vacciner (25) passende for det respektive mRNA
31 vaccine bør gælde. Desuden kan retningslinjen om stabilitetsevaluering af vacciner til brug 32 under udvidede kontrollerede temperaturforhold gælde (26). Udsagnene vedrørende 33 opbevaringstemperatur og udløbsdato, der vises på den primære og sekundære emballage, bør 34 være baseret på eksperimentel evidens og indsendes til NRA til godkendelse.

35

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 6.10.1 Stabilitet

2 Tilstrækkelige stabilitetsundersøgelser er en væsentlig del af vaccineudviklingen. Stabiliteten af det 3 færdige produkt i den beholder, der er planlagt til brug, bør derfor bestemmes, og resultaterne 4 bruges til at fastsætte en holdbarhed under passende opbevaringsforhold. Parametre, der kan være stabilitetsindikerende, bør måles. Disse kan omfatte parametre som udseende, mængde og 6 styrke. De parametre, der skal måles, bør beskrives, og specifikationer defineres. 7 Realtidsstabilitetsundersøgelser bør udføres til dette formål; men accelererede stabilitetsundersøgelser ved 8 forhøjede temperaturer kan give supplerende dokumentation for produktets stabilitet og bekræfte den stabilitetsindikerende karakter af de assays, der anvendes til at bestemme stabilitet. Hvis 10 dybfrysning anbefales til langtidsopbevaring, bør alternative korttidsopbevaringsforhold , såsom frossen og/eller nedkølet, undersøges for at understøtte distribution og 12 dispensering. Kompatibilitet mellem beholder-lukningssystemer for opbevaringsstabilitet, herunder udvaskelige stoffer 13 og ekstraherbare stoffer, bør vurderes og diskuteres. Stabilitetsvurderingen bør overholde 14 WHO's retningslinje for stabilitetsevaluering af vacciner (25).

15 6.10.2 Opbevaringsforhold

16 Opbevaringsbetingelserne skal være fuldt validerede. Vaccinen bør ikke opbevares i en periode på 17 år og ved en temperatur, der er højere end den, som producenten har vist er forenelig med et minimalt tab af potens, før den distribueres af fremstillingsvirksomheden eller før 19 udstedes fra et opbevaringssted. Den maksimale opbevaringsvarighed bør fastsættes med godkendelse fra den nationale tilsynsmyndighed (NRA) baseret på resultater af stabilitetsundersøgelser og bør sikre, at alle 21 kvalitetsspecifikationer for slutproduktet, inklusive den minimumsstyrke, der er angivet på beholderen eller emballagen, opretholdes indtil holdbarhedens udløb. Under kliniske forsøg bør denne periode 23 ideelt set mindst være lig med den forventede varighed af vaccineadministration i det kliniske forsøg .

25 6.10.3 Udløbsdato

26 Udløbsdatoen bør defineres på baggrund af den endelige beholders holdbarhed understøttet af 27 stabilitetsundersøgelser og bør godkendes af den nationale tilsynsmyndighed (NRA). Udløbsdatoen bør baseres på 28 datoen for blanding af den endelige bulk, fyldningsdatoen eller datoen for den første gyldige styrketest på 29 det endelige parti, alt efter hvad der er relevant, og aftales med den nationale tilsynsmyndighed.

30

31 7. Ikke-klinisk evaluering af mRNA-vacciner

32 Den ikke-kliniske evaluering af kandidat-mRNA-vacciner bør overvejes på et produktspecifikt grundlag under hensyntagen til produktets tilsigtede kliniske anvendelse. Design, udførelse 34 og analyse af ikke-kliniske studier, herunder udvælgelse af passende studier relateret til

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

produktets toksikologi og farmakologi (immunogenicitet og proof-of-concept) bør være baseret på en eller begge af følgende WHO-retningslinjer:

- WHO's *retningslinjer for ikke-klinisk evaluering af vacciner (18)*
- WHO's *retningslinjer for ikke-klinisk evaluering af vaccineadjuvanser og adjuvansbehandling Vacciner (19)*

Der er adskillige potentielle bekymringer, der kan være specifikke for mRNA-vacciner på grund af kandidatvaccinens design, eller fordi de er blevet observeret klinisk med andre RNA-baserede produkter (f.eks. terapeutiske kandidater). På grund af denne produktklasses nyhedsværdi og af hensyn til inklusion er mange problemstillinger anført i dette afsnit. Ikke alle vil nødvendigvis være relevante for mRNA -vacciner, afhængigt af deres design. Det påhviler dog vaccineudvikleren / producenten at fremlægge beviser, der demonstrerer sikkerheden og proof-of-concept (f.eks. immunogenicitet , provokationsbeskyttelse) for deres kandidatvaccine. Typerne, designet og antallet af forventede undersøgelser bør aftales med den nationale tilsynsmyndighed (NRA).

7.1 Sikkerhed/toksicitet i dyremodeller

Ud over de forventninger, der er skitseret i WHO's retningslinjer ovenfor (18, 19), bør studie 17- designene overveje, hvordan følgende bedst kan imødekommes:

a. Biodistribution og persistens: Udvikling af en database med evidens om denne potentielle bekymring vil muliggøre en hurtigere udvikling af fremtidige kliniske kandidatvacciner (4,30-33). Dette problem kan også afhænge af, om vaccinen er rettet mod specifikke celler eller væv. NRA kan forvente ikke-kliniske studier, der undersøger, om mRNA-vaccinen distribueres væk fra det væv, den blev administreret i, hvilke væv den distribueres i, og hvor længe den forbliver der. Der bør indhentes samtykke til disse studier fra NRA.

b. Nye lipider: Da formuleringen kan indeholde lipider, bør toksiciteten af de nye lipider (eller eventuelle nye hjælpestoffer) vurderes, når der anvendes LNP'er fremstillet med nye lipider, som ikke tidligere er blevet testet ikke-klinisk og klinisk i mRNA-produkter indkapslet i LNP'er.

år. Nye formuleringer: Ligeledes forventes der for nye formuleringer (bortset fra LNP'er) dokumentation for formuleringens toksicitet.

dage. Inflammation: RNA er inflammatorisk via en række veje, især via det medfødte immunsystem med adskillige sensorer til RNA. Selvom noget af aktiviteten kan være gavnlig for immunresponset på vaccinen, vil det være vigtigt at overvåge både systemisk og lokal toksicitet og inflammatoriske reaktioner. I to uafhængige kliniske forsøg med forskellige COVID-19 mRNA-kandidatvacciner blev der observeret en dosisafhængig systemisk reaktivitet. Derfor har sænkning af kliniske doser været nødvendig på grund af systemisk toksicitet set ved de højeste doser for de to forskellige vacciner (15, 16).

Ikke-klinisk studiedesign, herunder doseringsniveauer, der tillader analyse af dosis-

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

responsdata skal tage højde for denne potentielle toksicitet og se efter eventuelle immunresponser, reaktogenicitet eller toksiciteter, der kan forudsige indikatorer for alvorlige bivirkninger (SAE'er) eller bivirkninger af særlig interesse (AESI) hos mennesker.

e. Uventede og alvorlige toksiciteter fra modificerede nukleosider: Nogle antivirale midler og kræftlægemidler, der indeholder unaturlige nukleosidanaloger, har forårsaget mitokondrielle toksiciteter, hvilket resulterer i myopati, polyneuropati, mælkesyreacidose, leversteatose, pankreatitis, lipodystrofi og endda dødelighed. Nogle af disse toksiciteter var ikke blevet undersøgt. observeret i ikke-kliniske dyremodeller. Især for mRNA-vacciner, der inkluderer ikke-naturlige nukleosidmodifikationer, skal der derfor overvejes en omhyggelig sikkerhedsevaluering af, hvordan disse toksiciteter kan observeres i passende dyremodeller og ikke-kliniske studier (34).

f. Generering af anti-RNA-antistof, generering af anti-fosfolipid-antistoffer: Induktion af anti-RNA- eller anti-fosfolipid-antistoffer er en potentiel bekymring ved denne vaccinetilgang og bør overvåges i de ikke-kliniske studier for enhver ny specifik mRNA-formulering, ligesom anti-DNA-antistoffer blev evalueret i tidlige ikke-kliniske og kliniske forsøg med plasmid-DNA-vacciner. Opbygning af en database med evidens om denne potentielle bekymring vil muliggøre en hurtigere udvikling af fremtidige kliniske kandidatvacciner. Dette er især relevant i lyset af bekymringer over AESI, der er autoimmune eller allergiske i natur.

g. Potentiel immuntolerance: Da induktion af tolerance snarere end immunitet er blevet observeret, når et antigen udtrykkes i andre celler end professionelle APC'er, er den potentielle induktion af immuntolerance en teoretisk risiko. Især afhængigt af det kodede målantigen og de immunologiske veje, det måtte inducere, bør det aftales med den nationale tilsynsmyndighed, om denne teoretiske risiko skal evalueres med et givet mRNA-produkt. Formuleringen eller leveringssystemet og de celler, det er målrettet mod, kan vejlede beslutninger om nødvendigheden af en sådan undersøgelse.

Det skal bemærkes, at selvom der var en teoretisk bekymring for integration med hensyn til plasmid-DNA-vacciner, deles denne bekymring ikke for mRNA-baserede vacciner for følgende grunde:

- Den eneste kendte mekanisme, hvorved RNA kan integreres i værtsgenomet, er i nærvær af en retroviruspartikel, der indeholder revers transkriptase.
- Desuden inkluderer designet af de nuværende kandidatvacciner ikke specifikke RNA-bindende domæner, der kræves for at revers transkriptase kan binde og transkribere.
- Endelig nedbrydes mRNA'et inden for en relativt kort tidsperiode, når det er optaget i kroppens celler, ligesom cellens eget mRNA. mRNA-vaccinen forventes at forblive i cytoplasmaet i løbet af denne tid, hvor den vil blive translateret.

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

Det anbefales derfor ikke at udføre ikke-kliniske studier specifikt for at adressere integration, da det betragtes som et ekstremt fjerntliggende og teoretisk problem for mRNA-baserede vacciner til forebyggelse af infektionssygdomme (34).

Som med enhver vaccine, der forventes at blive anvendt i vid udstrækning hos gravide kvinder eller kvinder i den fødedygtige alder , bør vejledningen i WHO's retningslinjer for ikke-klinisk evaluering af vacciner (18, se afsnit 4.2.2) og WHO's retningslinjer for ikke-klinisk evaluering af vaccineadjuvanser og adjuverede vacciner (19, se afsnit D.2.3) gælde. Nødvendigheden af sådanne undersøgelser er baseret på målpopulationen for den givne kliniske indikation af vaccinen. Ofte, hvis det er nødvendigt, Disse undersøgelser udføres under den fremskredne udvikling af kandidatvaccinen, f.eks. baseret på kommercielle fremstillingsmetoder og -skala.

7.2 Farmakologi/Immunologi/Proof-of-concept

Ud over de typer af studier, der er omtalt i ovenstående retningslinjer (18, 19), kan yderligere problemstillinger , som en NRA kan forvente at undersøge ikke-klinisk, omfatte:

en. Holdbarheden af immunresponser, især dem, der formodes at være relateret til vaccinekandidatens induktion af beskyttelse.

b. Induktion af RNA-specifikke immunresponser (såsom induktion af type I interferon), som har vist sig at mindske translationen af målantigenet, eller som kunne påvirke behovet for eller timingen af boosts eller efterfølgende doser.

I tilfælde af hurtig udvikling af en vaccine mod prioriterede patogener i folkesundhedsmæssige nødsituationer kan et forkortet ikke-klinisk program overvejes som følger:

- I tilfælde hvor der kun foretages mindre ændringer i mRNA-vaccinens sekvens der allerede er blevet klinisk testet for et beslægtet antigen med den samme LNP (f.eks. i tilfælde af en pandemisk influenzastamme, når et sæsonbestemt eller andet potentielt pandemisk stammeantigen er blevet testet, i tilfælde af evolution i et SARS-CoV-2 spike-protein), kan det ikke-kliniske program være begrænset til en eller flere immunogenicitetsundersøgelser. Denne undersøgelse bør dog indsamle så mange sikkerhedsdata som muligt, da mange ikke-kliniske immunogenicitetsundersøgelser udføres uden fuld overholdelse af god laboratoriepraksis. Afhængigt af den anvendte art bør disse analyser udføres, hvis det er muligt at indsamle blod ikke kun til immunogenicitetsanalyser, men også til hæmatologi- og kemiske vurderinger. Derudover bør der, afhængigt af den anvendte art, udføres makroskopisk patologi og målrettet histopatologi, hvis dyrene aflives ved afslutningen af immunogenicitetsundersøgelsen. Derudover bør oplysninger om fysiske undersøgelser eller kliniske fund indsamles og rapporteres til NRA. Hvis de anvendte arter er for små (f.eks. mus) til at tillade individuel klinisk patologi, eller hvis en anvendt art (f.eks. ikke-menneskelige primater), der ikke aflives, fordi dyrene vil blive brugt i anden forskning

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

Efter immunogenicitetsundersøgelsen er udført, bør alle sikkerhedsdata, der kan indsamles, rapporteres til den nationale tilsynsmyndighed (NRA). Hvis der findes sikkerhedsoplysninger om veterinærvacciner, der udtrykker relaterede antigener, kan disse oplysninger være nyttige at give til den nationale tilsynsmyndighed.

- I tilfælde hvor LNP er blevet klinisk testet med et ikke-relateret mRNA, således at målantigenet er nyt (ikke relateret til et andet antigen, der er blevet testet klinisk), er denne tilgang muligvis ikke tilstrækkelig. Beslutningen om, hvilken type ikke-klinisk sikkerheds-/toksikologisk information der skal kræves, kan afhænge af, hvad og hvor meget der vides om den naturlige sygdom med hensyn til patologien, især immunotoksicitet. Hvis den naturlige sygdom er forbundet med immunopatologi på grund af krydsreaktivitet, autoimmunitet, allergifremkaldende eller immunitetsassocieret sygdomsforstærkning, vil toksikologiske undersøgelser sandsynligvis være nødvendige for at sikre, at det nye målantigen ikke er forbundet med disse effekter. I de tilfælde, hvor naturlig sygdom ikke er forbundet med immunopatologi, eller hvor der vides lidt om den naturlige sygdom, bør der drøftes med den nationale tilsynsmyndighed, hvordan det ikke-kliniske program kan forkortes.

- Endelig, i de tilfælde hvor både LNP og det kodede målantigen (og dermed mRNA-strukturen og -sekvensen) er nye, kan ikke-klinisk evaluering være mere kompleks, og mere omfattende undersøgelser kan være nødvendige. Derfor bør der også foretages en diskussion med den nationale tilsynsmyndighed, og det er muligvis ikke muligt at forkorte det ikke-kliniske program.

Beslutninger om at forkorte det ikke-kliniske program bør altid tage højde for, hvad der er kendt om relaterede produkter, hvis nogle tidligere er blevet testet. Hvis kliniske data fra et eller flere relaterede produkter er tilgængelige, er disse data sandsynligvis mere meningsfulde for sikkerheden af kandidatvaccinen hos mennesker end data fra en given dyremodel.

8. Klinisk evaluering af mRNA-vacciner

Forventningerne til den kliniske evaluering i forbindelse med godkendelse af kliniske forsøg eller markedsføringstilladelse vil være drevet af den sygdom, som mRNA-vaccinen udvikles eller er blevet udviklet imod , og vaccinens virkningsmekanisme, dvs. om der er identificeret et immunforsvar, der kan være korreleret med beskyttelse. Kliniske undersøgelser bør overholde principperne , der er beskrevet i WHO's retningslinjer for god klinisk praksis (GCP) for forsøg med farmaceutiske produkter (23) og WHO's retningslinjer for klinisk evaluering af vacciner: regulatoriske forventninger (20). Ligeledes diskuteres lægemiddelovervågning efter markedsføring i sidstnævnte retningslinje.

Kliniske forsøg bør indsamle data om sikkerhed, immunogenicitet og effekt, som forventet for enhver anden type vaccine, med særlig hensyntagen til følgende potentielle bekymringer, der kan

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

være mere relateret til mRNA-vacciner end til andre typer vacciner, der måske allerede er godkendt.

8.1 Sikkerheds- og immunogenicitetsevaluering

Der bør være tilstrækkelige data til at muliggøre evaluering af følgende typer af særlige sikkerhedsforanstaltninger og immunologiske aspekter, der kan være relevante for mRNA-baserede vacciner:

a. Negative immuneffekter

Forbigående fald i lymfocytter (grad 1-3) få dage efter vaccination blev rapporteret i de foreløbige kliniske forsøgsresultater på mennesker med en mRNA COVID-19-vaccine, hvor lymfocytter vendte tilbage til baseline inden for 6-8 dage hos alle deltagere og uden tilhørende kliniske observationer (35). Da RNA inducerer interferon type 1, som har været forbundet med forbigående migration af lymfocytter ind i væv, kan fænomenet enhver effekt på lymfocyttal i blod kræve særlig opmærksomhed i kliniske forsøg (32, 36-38). Da dette fænomen kan være vigtigt for immunresponset på vaccinekandidaten, vil det være vigtigt at observere, om ændringer i leukocyttal og undergrupper er forbundet med eventuelle negative kliniske tegn eller symptomer.

b. Typer og omfang af immunresponser

Ud over den type og omfang af immunogenicitet, der er beskrevet i WHO's *retningslinjer for klinisk evaluering af vacciner: regulatoriske forventninger (20),* kan yderligere aspekter af sikkerhed og immunogenicitet af mRNA-vacciner vedrøre:

i. Om mRNA-vaccinekandidaten biaserer mod bestemte typer immunresponser. To kliniske studier af COVID-19 mRNA-vacciner, der er rapporteret til dato, har bemærket en Th1-type bias (15, 16 28).

ii. Hvorvidt immuninterferens kan observeres med relevante samtidigt administrerede vacciner eller vacciner, der sandsynligvis vil blive administreret inden for en kort tidsramme (f.eks. COVID-19- og influenzavacciner). Hvilke samtidigt administrerede vacciner der anses for relevante, afhænger af den kliniske indikation og målpopulationen og bør aftales med den nationale tilsynsmyndighed (NRA).

iii. Om der er observerede forskelle i immunresponset for forskellige befolkningsgrupper, såsom personer med forskellig racemæssig/genetisk baggrund, børn, ældre eller patienter med autoimmune sygdomme eller med samtidige underliggende sygdomme, såsom hypertension (særligt relevant for kliniske indikationer såsom COVID-19). Observerede forskelle kan tyde på behovet for at overveje udvikling af alternative doseringer til disse befolkningsgrupper.

iv. Om immunresponser mod vaccinekomponenter såsom RNA eller fosfolipider genereres, eller hvis de allerede findes hos den vaccinerede, forhøjes eller forværres, kan det være bekymrende. Som med enhver ny vaccine er hændelser eller tegn på bivirkninger af særlig interesse, som defineret i WHO's *retningslinje for klinisk behandling.*

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

Evaluering af vacciner: Regulatoriske overvejelser (20) bør tages i betragtning i kliniske forsøg og i evalueringer efter markedsføring.

Det skal bemærkes, at der i forbindelse med kliniske forsøg eller i nødsituationer med mRNA -baserede COVID-19-vacciner er observeret to typer immunologisk relevante bivirkninger af særlig betydning i sjældne tilfælde. Den ene er tilfælde af Bells parese, og den anden er anafylaksi eller anafylaktoide tilfælde. Det skal endvidere bemærkes, at den amerikanske FDA vurderede, at forekomsten af Bells parese var "svarende til baggrundsraten i den generelle befolkning, og der er intet klart grundlag for at konkludere årsagssammenhæng på nuværende tidspunkt" (39). Disse typer bivirkninger vil blive vurderet yderligere i forbindelse med lægemiddelovervågning. Yderligere bør disse hændelser tages i betragtning ved design af kliniske forsøg med fremtidige kandidat-mRNA-baserede vacciner mod andre sygdomme samt mod COVID-19. Det vides endnu ikke, hvilket aspekt af formuleringen der er forbundet med immunologiske bivirkninger, og det anbefales, ligesom med andre vacciner, at personer med kendte allergier over for vaccinekomponenter ikke bør vaccineres (39, 40). Det vil også være værd at bemærke den videnskabelige udtalelse fra Det Europæiske Lægemiddelagentur, som forventes offentliggjort på deres hjemmeside senere. Som tidligere nævnt er dette et område i hastig udvikling , og der kommer løbende betydelige data frem.

8.2 Effektivitetsevaluering

Effektivitetsevaluering afhænger af den sygdom, som kandidatvaccinen søges beskyttet imod , og den kliniske indikation, der er bestemt i kliniske forsøg. Faktorer, der bør overvejes ved evaluering af vaccineeffektivitet , er beskrevet i WHO's *retningslinjer for klinisk evaluering af* vacciner : *regulatoriske forventninger* (20).

Det skal anerkendes, at i lande, hvor mRNA-baserede COVID-19-vacciner modtager godkendelse til brug i nødstilfælde, forbliver kandidatvaccinerne under forsøg, dvs. under udvikling. De etiske overvejelser vedrørende udførelsen af igangværende COVID-19-forsøg med placebokontroller er blevet drøftet på åbne offentlige møder afholdt i december 2020 (41, 42). Spørgsmål vedrørende forsøgsdesign, herunder passende valg af sammenligningsgrupper, diskuteres i ovenstående retningslinje (20). Derudover er det værd at bemærke ekspertkonsultationen om brugen af placebo i vaccineforsøg (43). Som med alle kandidatvacciner informerer både de videnskabelige fordele og de etiske overvejelser forsøgsdesignet, og beslutninger skal træffes ud fra den aktuelle kontekst af fordele og risici i det land, hvor der søges om regulatorisk godkendelse.

Endelig har WHO mere end 60 retningslinjer og anbefalinger til vacciner mod 37 specifikke sygdomme, der kan være relevante for en given mRNA-vaccine (44).

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

1 Forfattere og taksigelser

2 Et foreløbigt udkast blev udarbejdet af Dr. M. Liu, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige; og Dr. HN.
3 Kang, Verdenssundhedsorganisationen, Schweiz. Foreløbigt udkast er blevet delt blandt en arbejdsgruppe af eksperter med henblik på at indhente kommentarer i perioden 1.-15. oktober 2020.

5 Det første udkast blev derefter udarbejdet af en WHO-udkastgruppe bestående af Dr. R. Sheets, konsulent , USA; Dr. M. Liu, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige; Dr. H. Meyer, Paul- Ehrlich -Institut, Tyskland; Dr. K. Peden, FDA, USA; Dr. S. Sankarankutty, Health Sciences Authority , Singapore, og Dr. TQ Zhou, Verdenssundhedsorganisationen, Schweiz, under hensyntagen til kommentarerne modtaget fra: Dr. E. Grabski og Dr. H. Meyer, Paul-Ehrlich - Institut, Tyskland; Dr. D. Kaslow, PATH - Vaccine Development Global Program, USA; Prof. S.
11 Lu, University of Massachusetts Medical School, USA; Prof. EE Ooi, Duke-NUS Medical 12 School, Singapore; Dr. K. Peden, FDA, USA; Prof. P. Roy, London School of Hygiene & 13 Tropical Medicine, Storbritannien; Dr. S. Sankarankutty, Health Sciences Authority, 14 Singapore; Dr. J. Ulmer, GSK (tidligere); Dr. F. Verdier, Sanofi Pasteur, Frankrig; Drs. K. Karikó, A.
15 Kuhn, U. Blaschke, C. Blume, J. Diekmann, BioNTech, Tyskland; Dr. M. Watson, Dr. C. Vinals, 16 Moderna, USA; og Dr. TQ Zhou, Verdenssundhedsorganisationen, Schweiz.

17

18 referencer

19 1. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö; mRNA-baserede terapeutiske midler - udvikling af en ny klasse
20 af lægemidler. Nat Rev Drug Discov. 2014, 13:759-80.

21 2. Wolff JA et al. Direkte genoverførsel til musemuskel in vivo. Science. 1990, 247:1465-
22 80.

23 3. Krammer F. SARS-CoV-2-vacciner under udvikling. Nature 2020,586(7830):516-527. doi: 10.1038/
24 s41586-020-2798-3.

25 4. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW og Weissman D; mRNA-vacciner – en ny æra inden for
26 vaccinologi. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17:261-279.

27 5. Hinz T, Kallen K, Britten CM, Flamion B, Granzer U, Hoos A m.fl. Det europæiske regulatoriske
28 miljø for RNA-baserede vacciner. Methods Mol Biol vol 1499. Humana Press, New York, NY.
29 2017, 1499:203-222.

30 6. Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurunathan S, DeRosa F. Løftet om mRNA-vacciner: et
31 bioteknologisk og industrielt perspektiv. NPJ Vaccines 2020, doi: 10.1038/s41541-020-0159-8.
32

33 7. Niak R, Peden K. Regulatoriske overvejelser vedrørende udvikling af mRNA-vacciner.
34 Aktuelle emner inden for mikrobiologi og immunologi 2020, doi:10.1007/82_2020_220.

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

8. Schmid A. Overvejelser ved produktion af mRNA-vacciner til kliniske forsøg. Aktuelle emner i mikrobiologi og immunologi bind 1499. Humana Press, New York, NY. 2017, doi:10.1007/82_2020_220. doi: 10.1007/978-1-4939-6481-9_15.

9. Hager G. (2017) Ikke-klinisk sikkerhedstestning af RNA-vacciner. I: Kramps T., Elbers K. (red.) RNA-vacciner. Metoder i molekylærbiologi, bind 1499. Humana Press, New York, NY. doi: 10.1007/978-1-4939-6481-9_16.

10. WHO ECBS Executive Summary fra august 2020: https://www.who.int/publications/m/item/WHO-ECBS-aug-2020-executive_summary

11. Zhong Z, McCafferty S, Combes F, Huysmans H, de Temmerman J, Gitsels A m.fl. mRNA-terapeutiske midler leverer et håbefuldt budskab. Nano Today (2018), https://doi.org/10.1016/j.nantod.2018.10.005

12. 13 Arbuthnot P, Ely A, Bloom K. En bekvem metode til at generere og vedligeholde poly(A)-Kodende DNA-sekvenser kræves til in vitro-transkription af mRNA. BioTechniques 2019, 66: 37-39. doi: 10.2144/btn-2018-0120.

13. Trepotec Z, Geiger J, Plank C, Aneja M og Rudolph C. Segmenterede poly(A)-haler reducerer rekombination af plasmid-DNA signifikant uden at påvirke mRNA-translationseffektiviteten eller halveringstiden. RNA 2020, 25:507–518. http://www.rnajournal.org/cgi/doi/10.1261/rna.069286.118.

14. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S; Inkorporering af pseudouridin i mRNA giver en overlegen ikke-immunogen vektor med øget translationskapacitet og biologisk stabilitet. Mol Ther 2008, 16:1833-40.

15. Jackson LA m.fl., En mRNA-vaccine mod SARS-CoV-2 — Foreløbig rapport. NEJM 2020, præ-publicering; DOI: 10.1056/NEJMoa2022483

16. Sahin, U., Muik, A., Derhovanessian, E. et al. COVID-19-vaccinen BNT162b1 fremkalder humane antistof- og TH1 T-celle-responser. Nature 586, 594–599 (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7.

17. Lundstrom K. Nanopartikelbaseret levering af selvforstærkende RNA. Genterapi, 2020, 27(5):183-185. DOI: 10.1038/s41434-020-0132-1.

18. Retningslinjer for ikke-klinisk evaluering af vacciner. I: WHO's ekspertkomité for biologisk standardisering. 54. rapport. Genève, Verdenssundhedsorganisationen, 2005, bilag 1 (WHO's tekniske rapportserie, nr. 927; http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%201Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1, tilgået 1. december 2020).

19. Retningslinjer for ikke-klinisk evaluering af vaccineadjuvanser og adjuverede vacciner, i: WHO's ekspertkomité for biologisk standardisering. 64. rapport. Genève, Verdenssundhedsorganisationen, 2014, bilag 2 (WHO's tekniske rapport

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

Serie 987; http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_987_Annex2.pdf?ua=1, tilgået 1. december 2020)

20. Retningslinjer for klinisk evaluering af vacciner: regulatoriske forventninger. I: WHO's ekspertkomité for biologisk standardisering. Otteogtresindstyvende rapport. Genève, Verdenssundhedsorganisationen, 2016, bilag 9 (WHO's tekniske rapportserie, nr. 1004; http://www.who.int/entity/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_1004_web_Annex_9.pdf?ua=1, tilgået 1. december 2020).

21. WHO's gode fremstillingspraksis for farmaceutiske produkter: hovedprincipper. Erstatning af bilag 3 til WHO's tekniske rapportserie, nr. 961. I: WHO's ekspertudvalg for specifikationer for farmaceutiske præparater: otteogfyrretyvende rapport. Genève: Verdenssundhedsorganisationen; 2014: Bilag 2 (WHO's tekniske rapportserie, nr. 986; http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf?ua=1 tilgået 1. december 2020).

22. WHO's gode fremstillingspraksis for biologiske produkter. Erstatning af bilag 1 i WHO's tekniske rapportserie, nr. 822. I: WHO's ekspertkomité for biologisk standardisering: 66. rapport. Genève: Verdenssundhedsorganisationen; 2016: Bilag 2 (WHO's tekniske rapportserie, nr. 999; http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/Annex_2_WHO_Good_manufacturing_practices_for_biological_products.pdf?ua=1 (tilgået 1. december 2020).

23. Retningslinjer for god klinisk praksis (GCP) for forsøg med farmaceutiske produkter. I: WHO's ekspertkomité for brug af essentielle lægemidler: sjette rapport. Genève: Verdenssundhedsorganisationen; 1995: Bilag 3 (WHO's tekniske rapportserie, nr. 850; https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/gcp1.pdf, tilgået 1. december. 2020).

24. Retningslinjer for overførbare spongiforme encephalopatier i forbindelse med biologiske og farmaceutiske produkter. Verdenssundhedsorganisationen. https://apps.who.int/iris/handle/10665/68932, tilgået 1. december 2020.

25. Retningslinje for stabilitetsevaluering af vacciner, i: WHO's ekspertkomité for biologisk standardisering. Syvoghalvtreds rapport. Genève, Verdenssundhedsorganisationen, 2006, bilag 3 (WHO's tekniske rapportserie, nr. 962; http://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex_3_WHO_TRS_962-3.pdf?ua=1, tilgået 30. april 2020).

26. Modelvejledning til opbevaring og transport af tids- og temperaturfølsomme farmaceutiske produkter. I: Organisation WH, redaktør. WHO's ekspertkomité for specifikationer for farmaceutiske præparater, femogfyrretyvende rapport. Genève: Verdenssundhedsorganisationen; 2011: Bilag 9 (WHO's tekniske rapportserie, nr. 961;

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/ModelGuidanceForOpbevaringTransportTRS961Bilag9.pdf, tilgået 2. december 2020).

27. Retningslinje for stabilitetsevaluering af vacciner til brug under udvidede kontrollerede temperaturforhold. I: WHO Verdenssundhedsorganisationen, redaktør. WHO's ekspertkomité for biologisk standardisering, 66. rapport. Genève: Verdenssundhedsorganisationen; 2016: Bilag 5 (WHO's tekniske rapportserie, nr. 999; http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/Annex_5_Guidelines_on_Stability_evaluation_vaccines_ECTC.pdf?ua=1, tilgået 1. december 2020).

28. Retningslinje om procedurer og datakrav for ændringer af godkendte vacciner, i: WHO's ekspertkomité for biologisk standardisering. 65. rapport. Genève, Verdenssundhedsorganisationen, 2015, bilag 4 (WHO's tekniske rapportserie, nr. 993; https://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex4_Guidelines_changes_to_approved_vaccines_eng.pdf?ua=1).

29. WHO's politikerklæring: politik for flerdosishætteglas (MDVP). Håndtering af flerdosisvaccinehætteglas efter åbning. Revision 2014. Genève: Verdenssundhedsorganisationen; 2014 (WHO/IVB/14.07; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135972/1/WHO_IVB_14.07_eng.pdf)

30. Stokes A, Pion J, Binazon O, Laffont B, Bigras M, Dubois G, et al. Ikke-klinisk sikkerhedsvurdering af gentagen administration og biodistribution af en ny rabies selvamplificerende mRNA-vaccine hos rotter. Regul Toxicol Pharmacol 2020 juni;113:104648. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104648.

31. Lou G, Anderluzzi G, Schmidt ST, Woods S, Gallorini S, Brazzoli M m.fl. Levering af Selvforstærkende mRNA-vacciner med kationiske lipid-nanopartikler: Virkningen af kationisk lipidselektion. J Control Release. 10. september 2020;325:370-379. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.06.027.

32. Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, Bulychev A, Brito LA, Hassett KJ, et al. Præklinisk og klinisk demonstration af immunogenicitet med mRNA-vacciner mod H10N8- og H7N9-influenzavirus, Mol Ther. 7. juni 2017; 25(6): 1316-1327.

33. Liang F, Lindgren G, Lin A, Thompson EA, Ols S, Rohss J m.fl. Effektiv målretning og aktivering af antigenpræsenterende celler in vivo efter administration af modificeret mRNA-vaccine i rhesusmakaker. Mol Ther 2017 6. dec.;25(12):2635-2647. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.08.006.

34. Moderna-præsentation til det amerikanske FDA-rådgivende udvalg for vacciner og relaterede biologiske produkter den 17. december 2020. https://www.fda.gov/media/144583/download, tilgået 18. december 2020.

DRAFT FOR COMMENTS

Machine Translated by Google

35. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchen N, Absalon J, Gurtman A m.fl. Sikkerhed og immunogenicitet af to RNA-baserede Covid-19-vaccinekandidater. N Engl J Med 2020; 383:2439-2450. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906.

36. Heidenreich R, Jasny E, Kowalczyk A, Lutz J, Probst J, Baumhof P, et al.; En ny RNA-baseret adjuvans kombinerer stærke immunstimulerende egenskaber med en gunstig sikkerhedsprofil. I J Cancer 2015, 137:372-384.

37. Alberer M, Gnad-Vogt U, Hong HS, Mehr KT, Backert L, Finak G m.fl.; Sikkerhed og immunogenicitet af en mRNA-rabiesvaccine hos raske voksne: et åbent, ikke-randomiseret, prospektivt, første-i-menneske fase 1 klinisk forsøg. Lancet 2017, 390:1511-1520.

38. Richner JM, Jagger BW, Shan C, Fontes CR, Dowd KA, Cao B m.fl.; Vaccinemedieret beskyttelse mod Zika-virus-induceret medfødt sygdom. Cell 2017, 170:273-283.

39. FDA's præsentation til deres rådgivende udvalg for vaccine og relaterede biologiske produkter den 17. december 2020 vedrørende Moderna COVID-19-vaccinekandidat. https://www.fda.gov/media/144585/download, tilgået 18. december 2020.

40. Offentlig vurderingsrapport fra den britiske lægemiddel- og sundhedsmyndighed om COVID-19 mRNA-vaccine BNT162b2. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/fil/944544/COVID-19_mRNA_Vaccine_BNT162b2__UKPAR___PFIZER_BIONTECH__15. dec. 2020.pdf. Tilgået 21. december 2020.

41. Goodman S. Overvejelser vedrørende placebokontrolleret forsøgsdesign, hvis en uautoriseret vaccine bliver tilgængelig. Præsentation for den amerikanske FDA-rådgivende komité for vaccine og relaterede biologiske produkter den 10. december 2020. https://www.fda.gov/media/144354/download, tilgået 18. december 2020.

42. Goodman S. Overvejelser vedrørende placebokontrolleret forsøgsdesign, hvis en uautoriseret vaccine anvendes bliver tilgængelig. Præsentation for det amerikanske FDA-rådgivende udvalg for vaccine og relaterede biologiske produkter den 17. december 2020. https://www.fda.gov/media/144582/download, tilgået 18. december 2020.

43. Ekspertkonsultation om brugen af placebo i vaccineforsøg. Møderapport. Genève: Verdenssundhedsorganisationen; 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94056/1/9789241506250_eng.pdf, tilgået 18 December 2020.

44. WHO's hjemmeside for biologisk standardisering: https://www.who.int/biologicals/vaccines/en/, tilgået 21. december 2020.

DRAFT FOR COMMENTS